

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	マークド (参考)
C07D209/20		C07D209/20	
A61K 31/496		A61K 31/496	
38/00		A61P 5/02	
38/27		5/06	
A61P 5/02		5/48	

審査請求 有 請求項の数19 O L (全40頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000-262773(P 2000-262773)	(71)出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(22)出願日	平成12年8月31日(2000.8.31)	(72)発明者	ブルース アレン ヘイ アメリカ合衆国 06340 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・セントラル・リサーチ内
(31)優先権主張番号	60/151830	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(32)優先日	平成11年9月1日(1999.9.1)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

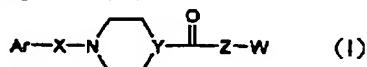
最終頁に続く

(54)【発明の名称】SSTサブタイプ2レセプターにおいて作用するスマトスタチンアンタゴニスト及びアゴニスト

(57)【要約】(修正有)

【課題】SSTサブタイプ2レセプターにおいて作用するスマトスタチンアンタゴニスト及びアゴニスト、並びにその医薬組成物を提供する。

【解決手段】式(I)：



で表される化合物 [式中、Arは、場合により置換されていることがある、(C₆-C₁)アリール基又は(C₁-C₆)ヘテロアリール基であり; Xは、直接結合、-CH₂-基、-SO₂-基、-CO-基、-CHR¹-基等であり、Yは、窒素原子又はCH基であり; Zは、複素環等である。] 例えば、6-アミノ-2-[2-[(1-ベンゼンスルホニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル。前記化合物は、哺乳動物における成長ホルモン(GH)分泌の促進に有用である。

【特許請求の範囲】

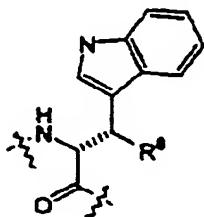
【請求項1】 式(I) :

【化1】



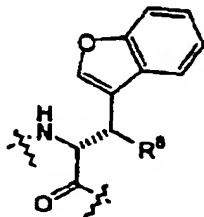
[式中、Arは、場合により置換されていることがある、(C₆—C₁₀)アリール基又は(C₁—C₆)ヘテロアリール基であり；Xは、直接結合、—CH₂—基、—SO₂—基、—CO—基、—CHR¹—基[R¹は、(C₁—C₆)アルキル基である]、又は—CR¹’R¹’—基[R¹’及びR¹’は、いずれも、それぞれ独立して(C₁—C₆)アルキル基である]であり；Yは、窒素原子又はCH基であり；Zは、式：

【化2】



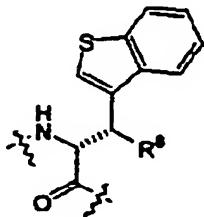
で表される基、式：

【化3】



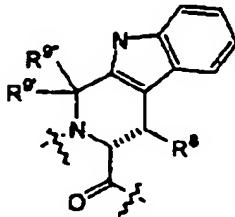
で表される基、式：

【化4】



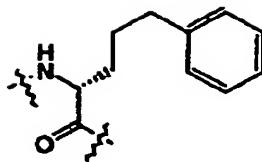
で表される基、式：

【化5】



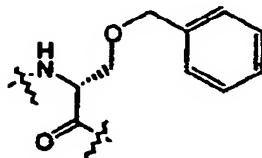
で表される基、式：

【化6】



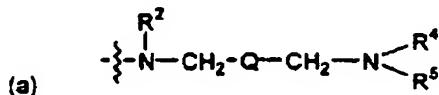
で表される基、及び式：

【化7】



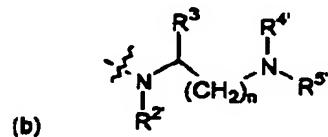
で表される基からなる群から選択した基であり、ここで、前記のそれぞれの式中、R⁸は、それが存在する場合には、水素原子又は(C₁—C₆)アルキル基であり；R⁹及びR⁹’は、それらが存在する場合には、水素原子、(C₁—C₆)アルキル基、(C₁—C₆)ヘテロアリール(C₁—C₆)アルキル基、及び(C₆—C₁₀)アリール(C₁—C₆)アルキル基からなる群からそれぞれ独立して選択した基であり；Wは、式(a)：

【化8】



[式中、R²、R⁴、及びR⁶は、水素原子、場合により、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある(C₁—C₈)アルキル基、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基からなる群からそれぞれ独立して選択した基であり；そしてQは、(i) (C₆—C₁₀)アリール基；(ii) (C₁—C₆)ヘテロアリール基；(iii) (C₃—C₁₀)シクロアルキル基；及び(iv) (C₃—C₁₀)ヘテロシクロアルキル基から選択した基であって、前記(i)～(iv)の基は、それぞれ、場合によりハロゲン原子、(C₁—C₆)アルコキシ基、及び(C₁—C₆)アルキル基から独立して選択した基1個以上で置換されていることがある]で表される基；及び式(b)：

【化9】



[式中、R²’、R⁴’、及びR⁶’は、水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置

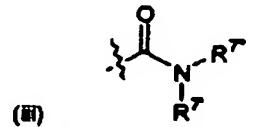
換されていることのある $(C_1 - C_8)$ アルキル基、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基からなる群からそれぞれ独立して選択した基であり；nは、2～5であり；そしてR³は、(i) 水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある $(C_1 - C_8)$ アルキル基、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基；(ii) 式：

【化10】



{式中、R⁶は、水素原子、場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある $(C_1 - C_8)$ アルキル基、又は場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基である}で表される基；及び(iii)式：

【化11】



{式中、R⁷及びR^{7'}は、それぞれ独立して、水素原子、場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある $(C_1 - C_8)$ アルキル基、又は場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基である}で表される基から選択した基である]で表される基から選択した基である]で表される化合物、若しくはその薬剤学的に許容することのできる塩、溶媒化物、又は水化物。

【請求項2】 基Arが、フェニル基及びナフチル基から選択した $(C_6 - C_{10})$ アリール基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 基Arが、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、1, 3, 5-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 3, 5-チアジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、1, 2, 4-トリアジニル基、1, 2, 3-トリアジニル基、1, 3, 5-トリアニジル基、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、ブリニル基、

6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、イソインドリル基、インドリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、及びベンゾオキサジニル基からなる群から選択した $(C_1 - C_8)$ ヘテロアリール基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 基Arが、場合により、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ基、 $(C_1 - C_8)$ アシルオキシ基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ基、[($C_1 - C_8$) アルキル]、アミノ基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル基、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ基、シアノ($C_1 - C_8$) アルキル基、トリフルオロメチル($C_1 - C_8$) アルキル基、ニトロ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル(ジフルオロメチレン)、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アシルアミノ基、アミノ($C_1 - C_8$) アシル基、アミノ($C_1 - C_8$) アシル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、[($C_1 - C_8$) アルキル]、アミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルオキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、ピペラジニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ ヘテロアリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルホニル($C_1 - C_8$) アルキル基、アミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル(ジフルオロメチレン)基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、[($C_1 - C_8$) アルキル]、アミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_3 - C_{10})$ アリール基、

シクロアルキル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルオキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、ピペラジニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ ヘテロアリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルホニル($C_1 - C_8$) アルキル基、アミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル(ジフルオロメチレン)基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、[($C_1 - C_8$) アルキル]、アミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_3 - C_{10})$ アリール基、

シクロアルキル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルオキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、ピペラジニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ ヘテロアリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルホニル($C_1 - C_8$) アルキル基、アミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル(ジフルオロメチレン)基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、[($C_1 - C_8$) アルキル]、アミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_3 - C_{10})$ アリール基、

シクロアルキル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルオキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、ピペラジニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アシルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_2 - C_8)$ ヘテロアリール($C_1 - C_8$) アルコキシ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アリールチオ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_6 - C_{10})$ アリールスルフィニル($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルスルホニル($C_1 - C_8$) アルキル基、アミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル(ジフルオロメチレン)基、 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_1 - C_8)$ アルキルアミノ($C_1 - C_8$) アシル基、[($C_1 - C_8$) アルキル]、アミノ($C_1 - C_8$) アシル基、 $(C_3 - C_{10})$ アリール基、

(C₅—C₆) ヘテロアリール基、(C₆—C₁₀) アリール (C₁—C₆) アルキル基、(C₂—C₆) ヘテロアリール (C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリール (C₆—C₁₀) アリール (C₁—C₆) アルキル基、(C₃—C₁₀) アリール (C₆—C₁₀) シクロアルキル基、(C₃—C₆) シクロアルキル (C₁—C₆) アルキル基、(C₃—C₁₀) ヘテロシクロアルキル基、(C₃—C₁₀) ヘテロシクロアルキル (C₁—C₆) アルキル基、ヒドロキシ (C₂—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アシルオキシ (C₂—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アルコキシ (C₂—C₆) アルキル基、ピペラジニル (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アシルアミノ (C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリール (C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルキル基、(C₂—C₆) ヘテロアリール (C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アリールチオ (C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリールチオ (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アルキルスルフィニル (C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリールスルフィニル (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アルキルスルホニル (C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリールスルホニル (C₁—C₆) アルキル基、アミノ (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アルキルアミノ (C₁—C₆) アルキル基、及び [(C₁—C₆) アルキル] ₂アミノ (C₁—C₆) アルキル基からなる群からそれぞれ独立して選択した置換基1～5個で置換されていることがある、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 基W【選択枝(a)の場合】の基Qが、フェニル基及びナフチル基から選択した (C₆—C₁₀) アリール基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 基W【選択枝(a)の場合】の基Qが、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、1, 3, 5-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 3, 5-チアジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、1, 2, 4-トリアジニル基、1, 2, 3-トリアジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、ブリニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-[1] ピリンジニル基、ベンゾ [b] チオフェニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、イソインドリル基、インドリル基、インドリジニル基、イ

ンダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、及びベンゾオキサジニル基からなる群から選択した (C₁—C₆) ヘテロアリール基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 基W【選択枝(a)の場合】の基Qが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテン基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、1, 3-シクロブタジエニル基、1, 3-シクロペンタジエニル基、1, 3-シクロヘキサジエニル基、1, 4-シクロヘキサジエニル基、1, 4-シクロヘプタジエニル基、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、及びそれらのノルボルン-2-エン不飽和形態からなる群から選択した (C₆—C₁₀) シクロアルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 基W【選択枝(a)の場合】の基Qが、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピラニル基、チオピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、メチレンジオキシル基、クロメニル基、イソオキサゾリジニル基、1, 3-オキサゾリジン-3-イル基、イソチアゾリジニル基、1, 3-チアゾリジン-3-イル基、1, 2-ピラゾリジン-2-イル基、1, 3-ピラゾリジン-1-イル基、ピペリジニル基、チオモルホニリル基、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル基、1, 3-テトラヒドロチアジニル基、モルホリニル基、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル基、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル基、テトラヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基、及びクロマニル基からなる群から選択した (C₆—C₁₀) ヘテロシクロアルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 6-アミノ-2-[2-[(1-ベンゼンスルホニルヒドロ-ピペリジン-4-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドール-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドール-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル) -2- { [4-(4-メチル-ベンゾイル) -ピペラジン-1-カルボニル] -アミノ} -プロピオニルアミノ) -ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(4-ベンゼンスルホニルヒドロ-ピペラジン-1-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドール-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(4-ベンゼンスルホニルヒドロ-ピペラジン-1-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドール-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；

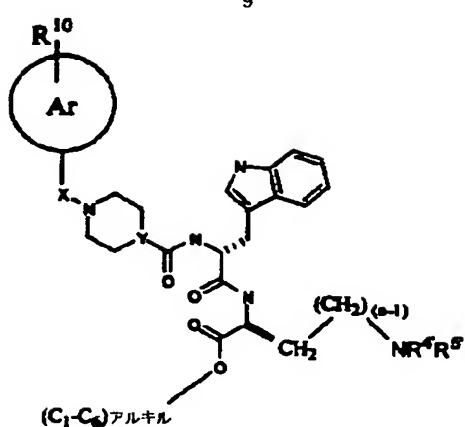
ブチルエステル；及び6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステルからなる群から選択した、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 4-(トルエン-4-スルホニル)-ビペラジン-1-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；4-ベンゼンスルホニル-ビペラジン-1-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-[2-[4-(4-ベンゼンスルホニル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；4-(4-メチル-ベンゾイル)-ビペラジン-1-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(4-メチル-ベンゾイル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；4-ベンゾイル-ビペラジン-1-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-[2-[4-(4-ベンゾイル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-クロロ-ベンゾイル)-ビペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステルからなる群から選択した、請求項1に記載の化合物。

ンドール-3-イル)-ブロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；1-(トルエン-4-スルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[1-(トルエン-4-スルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[1-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-[1-(4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル)-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-[2-[1-(4-ベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[1-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；1-(4-メチル-ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[1-(4-メチル-ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[1-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；1-(ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸・[1-[4-アミノメチル-ビリジン-2-イルメチル]-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-[2-[1-(4-ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[1-(4-クロロ-ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステルからなる群から選択した、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 式：

【化12】



[Arは、場合により置換されていることがある、 (C_6-C_{10}) アリール基又は (C_1-C_6) ヘテロアリール基であり；Xは、直接結合、 $-CH_2-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-CO-$ 基、 $-CHR^1-$ 基 [R^1 は、 (C_1-C_6) アルキル基である]、又は $-CR^1R^1-$ 基 [R^1 及び R^1 は、いずれも、それぞれ独立して (C_1-C_6) アルキル基である]であり；Yは、窒素原子又はCH基であり； R^{10} は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 (C_1-C_6) アルキル基、及び (C_1-C_6) アルコキシ基からそれぞれ独立して選択した、場合により存在することのある0～5個の置換基であり； R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ、水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある (C_1-C_6) アルキル基、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基から独立して選択した基であり；そしてnは、2～5である]で表される化合物、若しくはその薬剤学的に許容することのできる塩、溶媒化物、又は水化物。

【請求項12】 R^2 又は R^{12} が、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある、 (C_1-C_6) アルキル基又はベンジル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 R^5 、 R^{12} 及び R^6 の内の1個以上が、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある、 (C_1-C_6) アルキル基又はベンジル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 R^7 又は R^{13} が、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある、 (C_1-C_6) アルキル基又はベンジル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 有効量の請求項1に記載の化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、哺乳動物における成長ホルモンの分泌増加用医薬組成物。

【請求項16】 有効量の請求項1に記載の化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、哺乳動

物におけるガストリン又はグルカゴンの分泌増加用医薬組成物。

【請求項17】 有効量の請求項1に記載の化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、sst2レセプターに対するソマトスタチンの結合阻害用医薬組成物。

【請求項18】 請求項1に記載の化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、成長ホルモンの持続した放出が必要な哺乳動物において成長ホルモンの持続した放出を発生させるために有用な医薬組成物。

【請求項19】 更に、成長ホルモン放出ペプチド(GH-RP)又は成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)を含む、請求項15に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、下垂体前葉による成長ホルモン(GH)の分泌を促進させる薬剤学的に活性な化合物に関する。成長ホルモン(ソマトトロピンとしても知られている)は、肝臓由来のインスリン様成長因子-1の生成を刺激することによって、小児における骨格成長を間接的に促進する作用をする。また、成長ホルモンは、脂肪細胞と軟骨細胞(コラーゲン及びプロテオグリカン類を分泌して軟骨を形成する細胞)との分化も刺激する。成人においては、成長ホルモンは、結合組織及び筋肉組織を適切に維持することに関係している。

【0002】 成長ホルモン欠損症は、先天性又は後天性であることがある。小児における欠損は、遅延した骨格成長を発生させ、もし治療されなかった場合には、永久的に身長が低いままでになる。高齢の成人において成長ホルモンが欠損すると、結果として脆弱になる。GH欠損の別の成人症状としては、しわのよった肌及び低血糖症を挙げることができる。獣医学的適用に関して、高齢の動物(特に、コンパニオンアニマル)における脆弱さを治療するには、成長ホルモンのアップレギュレーションが有用である。家畜に関する成長ホルモンのアップレギュレーションは、GHレベルが通常である健康な動物においてさえ、成長及び能力を向上させる。飼料効率、乳の収量、肉の引き締まり(leanness)、肉の品質、及び受胎能が向上することはよく知られている。

【0003】 成長ホルモンの直接投与は、或る治療上の適用において有効なことがあるが、実用には困難がある。他の問題として、体内における成長ホルモンの半減期が非常に短いので、直接投与は循環GHの濃度を人為的に上昇したレベルに導くが、次いで急速に下降する。持続的放出(例えば、機械的ポンプによる放出)は最適な実施には至っていない。体内を循環している成長ホルモンの濃度は、多くの生化学的経路(妨害過程を含む)のバランスによって変化する。これらの経路のバランスを変化させることは、前記の直接投与のアプローチと比較して、持続的なベースでGH分泌に影響する方法を、

より安全で、より再現性のあるものとして、間接的に提供する。このアプローチの下では、全体的な調節体制がそのままの(*intact*)状態で残るので、GHに関する分泌速度及び循環濃度が比較的正常のパターンに従い、そして分泌速度及び循環GH濃度の両方における不利な変動が回避される。本発明は、成長ホルモンの下垂体からの分泌を間接的に上昇させる治療用化合物及びそれらの使用に関する。

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】成長ホルモンは、視床下部起源の成長ホルモン放出ペプチド(GH-RP)及び成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)による刺激に応答して下垂体前葉から放出される。しかしながら、これら又は他の機構を介した成長ホルモンの放出は、ソマトスタチンによって阻害され、従つて、このプロセスは厳密に調節されている。ソマトスタチン(SRIF)は、アミノ酸14個の(28個のアミノ酸型もある)環式ペプチドホルモンであり、多数の内分泌機能を有し、多くのホルモンと同様により大きな前駆体タンパク質から開裂される。ソマトスタチンは、成長ホルモンの下垂体分泌、グルカゴン及びインスリンの胰臓分泌、及び腸からのガストリンの分泌を阻害する。ソマトスタチンは、神経伝達物質/神経調節物質(neuromodulator)としても作用する(一般的論に関しては、S. J. Hocartら, J. Med. Chem., 41, 1146~1154頁, 1998年を参照されたい)。

【0004】ソマトスタチンの生物学的作用は明らかに全て本質的に阻害的なものであり、標的細胞の表面に結合することによって引き起こされる。レセプターは、一體的な膜タンパク質(細胞膜に広がっている)であり、G-タンパク質共役型である。G-タンパク質共役型レセプターは、細胞表面レセプターの主要な群を代表するものである。ソマトスタチンがレセプターに結合すると、レセプターは、配座変化を受け、レセプターの細胞質面でG-タンパク質とレセプターとの相互作用を促進すると考えられている。このことは、Gタンパク質におけるGTP/GDPの結合又は放出を促進し、細胞内部の一層の活性化及びシグナル事象(signaling events)へと導く。とりわけ、ソマトスタチンのそれ自体のG-タンパク質共役型レセプターにおける結合は、サイクリックAMPの生産に必要なアデニリルシクラーゼ活性に否定的に共役している。このように、これらの一層のシグナル事象は、例えば、カルシウムイオン又はサイクリックAMPによって媒介されるように、直接に機構に対抗し、それによってGH-RP及びGHRHは、細胞質の貯蔵顆粒からの成長ホルモンの細胞外分泌を他の方法で誘発する。その一般的な概説については、The Encyclopedia of Molecular Biology, J. Kendrew編、Blackwell Science, Ltd.,

10

20

30

40

50

1994年、387頁を参照されたい。

【0005】ソマトスタチンの標的細胞への作用は、少なくとの5群のレセプター(sst1~sst5)によって媒介される。これらのレセプターは、ソマトスタチンに対して類似した親和性を有していることがあるが、種々の組織において種々に発現され、そしてそのように位置し、種々の細胞内のシグナル成分と直接的に又は間接的に相互作用する。このレセプター発現の組織特異性は、種々の標的細胞のタイプにおけるソマトスタチンの種々の作用を十分に説明している。ソマトスタチンレセプターは、例えば、下垂体前葉の組織、他の脳組織、胰臓、肺、リンパ球上、及び腸管の粘膜細胞上に見い出される。sst2タイプのレセプターは、下垂体前葉における成長ホルモン分泌の阻害を媒介することが知られている。このレセプターは、また、sst2遺伝子転写物の異なるスプライシングから生じる2つの型、タンパク質sst2A及びsst2Bとして報告されている

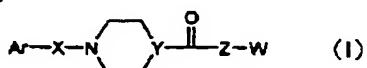
(M. Vanettiら, FEBS Letters, 311, 290~294頁, 1992年)。また、前記sst2レセプターは、ガストリン及びヒスタミン分泌の阻害を媒介することが知られている。更に、sst2レセプターは、胰臓アルファ細胞からのグルカゴン放出の阻害を媒介することが知られている。

【0006】多数のソマトスタチニアゴニストが記載されている(例えば、WO98/44922、WO98/45285、及びWO98/44921を参照されたい)が、有用なsst2結合型のソマトスタチニアゴニストの開発は遅れをとってきた。前記化合物の最近の報告には、W. R. Baumbackら, Molecular Pharmacology, 54, 864~873頁, 1998年、及びS. J. Hocartら, J. Med. Chem., 41, 1146~1154頁, 1998年がある。しかしながら、前記化合物は短いペプチドであり、体内での典型的に短い半減期のためには、薬剤として成功する使用にはしばしば適していない一群の分子である。薬剤としての優れた特性(例えば、生物学的利用能及び安定性等)を有し、sst2タイプのレセプターに有効な、ソマトスタチン活性のアンタゴニストを提供することは、好都合なことであろう。本発明は、哺乳動物の下垂体前葉において細胞のsstサブタイプ2レセプターへのソマトスタチンの結合を特異的に妨げ、そして追加の有用な特性をもった、一連のアンタゴニスト化合物を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I) :

【化13】

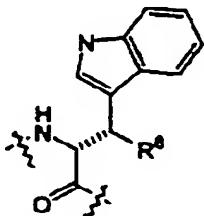


[式中、Arは、(C₆-C₁₀)アリール基又は(C₁-

13

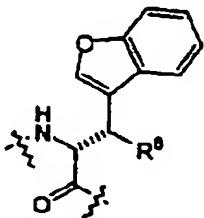
C_6) ヘテロアリール基であり；Xは、直接結合、 $-C$
 H_2 -基、 $-SO_2$ -基、 $-CO$ -基、 $-CHR'$ -基
 [R'は、 (C_1-C_6) アルキル基である]、又は $-C$
 $R' R'$ -基 [R'及びR'は、いずれも、それぞれ独
 立して (C_1-C_6) アルキル基である] であり；Yは、
 窒素原子又はCH基であり；Zは、式：

【化14】



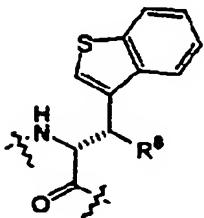
で表される基、式：

【化15】



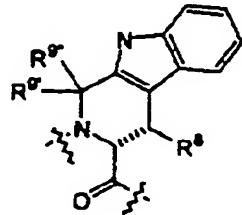
で表される基、式：

【化16】



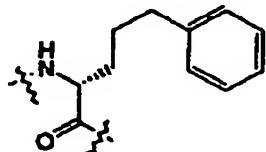
で表される基、式：

【化17】



で表される基、式：

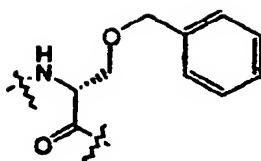
【化18】



で表される基、及び式：

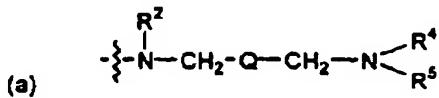
14

【化19】



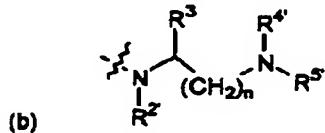
で表される基からなる群から選択した基であり、ここで、前記のそれぞれの式中、R⁶は、それが存在する場合には、水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基であり；そしてR⁶及びR⁶は、それらが存在する場合には、水素原子、 (C_1-C_6) アルキル基、 (C_1-C_6) ヘテロアリール基、 (C_1-C_6) アルキル基、及び (C_6-C_{10}) アリール基からなる群からそれぞれ独立して選択した基であり；Wは、式(a)：

【化20】



[式中、R²、R⁴、及びR⁵は、水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある (C_1-C_6) アルキル基【例えば、 (C_1-C_6) アルキル基】、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基からなる群からそれぞれ独立して選択した基であり；そしてQは、(i) (C_6-C_{10}) アリール基；(ii) (C_1-C_6) ヘテロアリール基；(iii) (C_3-C_{10}) シクロアルキル基；及び(iv) (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル基から選択した基であって、前記(i)～(iv)の基は、それぞれ、場合によりハロゲン原子、 (C_1-C_6) アルコキシ基、及び (C_1-C_6) アルキル基から独立して選択した基1個以上で置換されていることがある] で表される基；及び式(b)：

【化21】



[式中、R²、R⁴、及びR⁵は、水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある (C_1-C_6) アルキル基【例えば、 (C_1-C_6) アルキル基】、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基からなる群からそれぞれ独立して選択した基であり；nは、2～5であり；そしてR³は、(i) 水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基1個以上で置換されていること

50

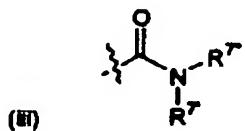
のある ($C_1 - C_6$) アルキル基、及び場合によりハログン原子又はトリフルオロメチル基 1 個以上で置換されていることのあるベンジル基； (ii) 式：

[化22]



{式中、R°は、水素原子、場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある(C₁—C₆)アルキル基〔例えば、(C₁—C₆)アルキル基〕、又は場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基である}で表される基；及び(ii)式：

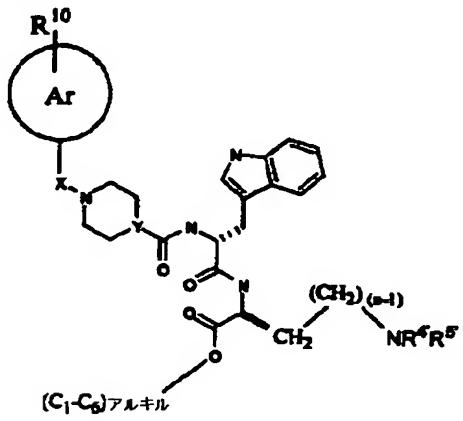
[化 2 3]



〔式中、R' 及びR'' は、それぞれ独立して、水素原子、場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのある(C₁—C₈)アルキル基〔例えば、(C₁—C₆)アルキル基〕、又は場合によりハロゲン原子若しくはトリフルオロメチル基1個以上で置換されていることのあるベンジル基である〕で表される基からなる群から選択した基である〕で表される基から選択した基である〕で表される化合物、若しくはその薬剤学的に許容することのできる塩、溶媒化物、又は水化物に関する。

【0008】本発明の好ましい化合物としては、式：

【化 2 4】



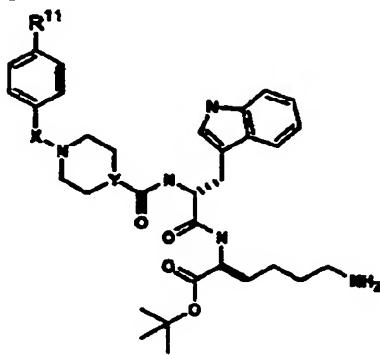
[基A_rは、前記の定義と同じ意味の、(C₆—C₁)_rアリール基又は(C₁—C₆)ヘテロアリール基であり；R¹⁰は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、(C₁—C₆)アルコキシ基、(C₁—C₆)アシルオキシ基、(C₁—C₆)ア

$(-C_6)$ アルキルチオ (C_1-C_6) アルキル基、 (C_6-C_{10}) アリールチオ (C_1-C_6) アルキル基、 (C_1-C_6) アルキルスルフィニル (C_1-C_6) アルキル基、 (C_6-C_{10}) アリールスルフィニル (C_1-C_6) アルキル基、 (C_1-C_6) アルキルスルホニル (C_1-C_6) アルキル基、 (C_6-C_{10}) アリールスルホニル (C_1-C_6) アルキル基、アミノ (C_1-C_6) アルキル基、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル基、及び $[(C_1-C_6) \text{ アルキル}]_2$ アミノ (C_1-C_6) アルキル基からなる群からそれぞれ独立して選択した、場合により存在することのある 0~5 個の置換基 [好ましい前記 R^{10} は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 (C_1-C_6) アルキル基、及び (C_1-C_6) アルコキシ基から選択した基である] であり；X は、 $-CH_2-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-CO-$ 基、又は直接結合であり；Y は、CH 基又は窒素原子であり； $(n-1)$ は、1~4 であり；そして $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は、それぞれ、水素原子、場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基 1 個以上で置換されていることのある (C_1-C_6) アルキル基、及び場合によりハロゲン原子又はトリフルオロメチル基 1 個以上で置換されていることのあるベンジル基から独立して選択した基 [より好ましい前記 $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は、それぞれ、水素原子及びメチル基から独立して選択した基である] である] で表される化合物、若しくはその薬剤学的に許容することのできる塩、溶媒化物、又は水化物を挙げることができる。

【0009】別的好ましい化合物としては、基 A_r が、フェニル基であり、そして前記のとおり、場合により置換基 R^{10} 0~5 個が存在することがある、直前の段落に記載の式で表される化合物を挙げることができる。

【0010】更に好ましい本発明の化合物は、式：

【化 25】



[式中、 R^{11} は、 R^{10} の定義から選択した基、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 (C_1-C_6) アルキル基、及び (C_1-C_6) アルコキシ基から選択した基であり；X は、 $-CH_2-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-CO-$ 基、又は直接結合であり；そして Y は、CH 基又は窒素原子である] で表される化合物、及びその薬剤学的に許容することのできる塩、溶媒化物、並びに水化

物である。

【0011】本発明の好ましい化合物としては、6-アミノ-2-[2-[$(1\text{-ベンゼンスルホニル}-\text{ピペラジン}-4\text{-カルボニル})$ -アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-[$(4\text{-ベンゾイル}-\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})$ -アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(4-メチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-[$(4\text{-ベンゼンスルホニル}-\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})$ -アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；及び 6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステルを挙げることができる。

【0012】別の本発明の化合物としては、4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸・[1-[$(4\text{-アミノメチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イルメチル})$ -カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；4-ベンゼンスルホニル-ピペラジン-1-カルボン酸・[1-[$(4\text{-アミノメチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イルメチル})$ -カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-[2-[$(4\text{-ベンゼンスルホニル}-\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})$ -アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-[2-{[4-(4-メチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボン酸・[1-[$(4\text{-アミノメチル}-\text{ピリジン}-2\text{-イルメチル})$ -カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-

(3- (1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(4-メチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-{[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；4-ベンゾイル-ピペラジン-1-カルボン酸・[1-[(4-アミノメチル-ピリジン-2-イルメチル)-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-{2-[(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-{[4-(4-クロロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸・[1-[(4-アミノメチル-ピリジン-2-イルメチル)-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-{3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-{2-{[1-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニル]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；1-(ベンゼンスルホニル-ピペリジン-4-カルボン酸・[1-[(4-アミノメチル-ピリジン-2-イルメチル)-カルバモイル]-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；6-アミノ-2-{[2-{[1-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-{2-[(4-メチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ブチリルアミノ}-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-{[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；6-アミノ-2-{[4-(4-クロロ-ベンゾイル)-ピペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル；及び6-アミノ-2-{2-[(4-クロロ-ベンゾイル)-ピペリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-ブチリルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステルを挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0013】式(I)で表される化合物は、キラル中心を有していて、従って、種々のエナンチオマー形態で存在することがある。後に、或る異性体構造が好ましい旨を詳細に説明するが、本発明は、前記式(I)で表される化合物の全ての光学異性体、互変異性体、及び立体異性体、並びにそれらの混合物に関する。

【0014】また、本発明は、式(I)で表される化合物の薬剤学的に許容することのできる酸付加塩に関する。本発明の前記塩基化合物の式(I)で表される化合物の薬剤学的に許容することのできる酸付加塩を調製するために使用する酸は、無毒の酸付加塩(すなわち薬理学的に許容することのできるアニオンを含む塩)、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩)を形成する酸である。

【0015】また、許容される比較的限定的な数の化合物に関して、本発明は、式(I)で表される化合物の塩基付加塩にも関する。本質的に酸性である式(I)で表されるこれらの化合物の薬剤学的に許容することのできる塩基塩を調製するための試薬として用いることのできる化学的塩基は、その化合物と無毒の塩基塩を形成する塩基である。前記の無毒の塩基塩としては、以下に限定されるものでないが、前記の薬理学的に許容することのできるカチオン、例えばアルカリ金属カチオン(例えば、カリウム及びナトリウム)及びアルカリ土類金属カチオン(例えば、カルシウム及びマグネシウム)、アンモニウム、又は水溶性アミンの付加塩(例えば、N-メチルグルカミン(メグルミン)、並びに低級アルカノールアンモニウム、及び薬剤学的に許容することので

きる有機アミンの別の塩基塩を挙げることができる。

【0016】また、本発明は、実際は、原子1個以上が、天然に通常発見される原子量及び質量数と異なる原子量及び質量数を有する原子によって置換されていることを除けば式(I)に記載の化合物と同じである同位体標識化合物も含む。本発明の化合物中に含まれることのできる同位体としては、例えば、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、イオウ原子、フッ素原子、及び塩素原子の同位体、例えば、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Cを挙げることができる。前記同位体及び/又は別の原子の別の同位体を含有する本発明の化合物、そのプロドラッグ、及び前記化合物若しくは前記プロドラッグの薬剤学的に許容することのできる塩は、本発明の範囲内に含まれるものとする。本発明の或る同位体標識化合物【例えば、放射性同位体(例えば、³H及び¹⁴C)を含むもの】は、薬剤及び/又は基質組織分配アッセイにおいて有用である。トリチウム化(tritiated)(すなわち、³H)及び炭素-14(すなわち、¹⁴C)同位体が、調製及び検出が容易なので、特に好ましい。更に、より重い同位体、例えば、ジユーテリウム(すなわち、²H)による置換は、代謝安定性がより大きくなるという或る治療的有利性(例えば、イン・ビボ半減期の増加、又は必要投与量の減少)を得ることができ、従って、いくらかの状況において好ましいことがある。本発明の式(I)で表される同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手することのできる同位体標識試薬に置き換えることによって、後出の反応工程式及び/又は実施例及び調製例に記載の手順を実施することにより調製される。

【0017】また、本発明は、有効量の式(I)で表される化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、哺乳動物(ヒトを含む)における成長ホルモンの分泌増加用医薬組成物に関する。また、本発明は、有効量の式(I)で表される化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、哺乳動物におけるガストリン又はグルカゴンの分泌増加用医薬組成物に関する。

【0018】また、本発明は、成長ホルモン、グルカゴン、又はガストリンの減少したレベルによって特徴付けられる疾患の治療に有効量の式(I)で表される化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、哺乳動物(ヒトを含む)における、前記疾患治療用の医薬組成物に関する。また、本発明は、有効量の式(I)で表される化合物、及び薬剤学的に許容することのできる担体を含む、哺乳動物(ヒトを含む)における、sst2タイプレセプターに対するソマトスタチンの結合を阻害することによって治療を実施することができる疾患治療用医薬組成物に関する。

【0019】本発明は、哺乳動物(ヒトを含む)における

成長ホルモン欠損の治疗方法に用いることができる。また、本発明は、哺乳動物(ヒトを含む)において成長ホルモンレベルを上昇させること(これは、哺乳動物中に存在する成長ホルモンの自然レベルが正常の範囲内であるかに問わらず、前記哺乳動物に有益である)に用いることができる。前記方法を実施する場合は、式(I)で表される化合物及び薬剤学的担体を含む本発明の医薬組成物を投与する。

【0020】同様に、本発明の方法は、医学的に適当な場合には、哺乳動物(ヒトを含む)におけるガストリン分泌又はグルカゴン分泌を増加することに用いることができる。例えば、ガストリンは、化学物質(例えば、アルコール)による損傷に対する胃粘膜の保護に関する[S. J. Konturekら, European Journal of Pharmacology, 278 (3), pp. 203-212, 1995]。グルカゴンは、低血糖症の治療に用いられる対向調節(counter-regulatory)ホルモンであり、ベータ-1アドレナリン受容体刺激を必要とせずに、陽性の変力性及び変時性作用を起こす。また、これは、ベータ遮断剤、ペラパミル、及びイミプラミンの過剰投与を治療するために用いることもでき、そして(心不全に対する)ショック状態及びカウンターショック後の不全収縮の治療における付加的治療方法としても用いられる[C. M. White, Journal of Clinical Pharmacology, 39 (5), pp. 442-447, 1999を参照されたい]。

【0021】好ましくは、本発明を、前記の有効量の医薬組成物を投与することを含む、成長ホルモンの不十分な分泌の症状1以上、又はそれとともに発生し、そしてそれによって悪化することのある状態1以上【ここで、前記状態は、脆弱さ(frailty)、低血糖症、しわのよった肌、遅延した骨格成長、低下した免疫機能、低下した臓器機能、受胎能障害、骨疾患、エイズ関連症候群、悪液質、心不全、虚血性心臓疾患、結腸疾患、代謝障害、腎臓不全、筋ジストロフィー、及びターナー症候群から選択した障害である】に対するヒトの治療方法に用いることができる。前記状態の多くがヒト以外の哺乳動物にも影響を与え、その状態の治療も本発明の実施の範囲内であるものと理解されたい。

【0022】更に好ましくは、本発明を、前記の有効量の医薬組成物を投与することを含む、ヒト以外の哺乳動物の成長及び能力を増加させるための治疗方法に用いることができる。成長及び能力の増加は、例えば、飼料効率、乳収量及び受胎能の向上、並びに肉の引き締まり(leanness)の増加を含む。非常に好ましくは、本発明を、前記の投与量の医薬組成物を投与することを含む、成長ホルモン、ガストリン、又はグルカゴンの分泌を増幅することが必要な哺乳動物(ヒトを含む)

内において持続的ベースに基づいて成長ホルモン、ガストリン、又はグルカゴンの分泌を増幅することができる方法に用いることができる。本発明のこの実施態様によると、これらのホルモンの循環（又は局所的に必要とされる）濃度における人工的変動による生理学的に不利な影響を避けることができる。本発明の医薬組成物及び方法は、主に、「ヒト」及び「ヒト以外の哺乳動物」という用語を用いて説明されているが、当業者であれば、多くの観点から、本発明が鳥類（例えば、ニワトリ及び七面鳥）並びに魚類にも有用に実施可能であることを直ちに理解することができるであろう。

【0023】

【定義】本発明の実施に関して、全般的に、以下の定義を適用する。本明細書において用語「治療する（treating）」は、前記用語を適用する障害又は状態の進行を、逆転、緩和、若しくは阻害するか、又は予防することを意味する。本明細書において用語「治療（treatment）」は、「治療する」（前記と同じ意味）行為を意味する。本明細書において用語「アルキル基」は、特に断らない限り、直鎖状、分枝鎖状、又は環状の部分、又はそれらの組合せを有する1価の飽和炭化水素基を意味する。同様に、用語「アルケニル基」及び「アルキニル基」は、直鎖状、分枝鎖状、又は環状の部分、又はそれらの組合せを有し、それぞれ、二重結合少なくとも1個、又は三重結合少なくとも1個が存在する飽和炭化水素基を意味する。また、前記の定義は、別の基（例えば、アルコキシ基又はアルキルアミン）の中にアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が存在する場合にも適用するものとする。

【0024】本明細書において用語「アルコキシ基」は、O-アルキル基（「アルキル基」は、前記の意味である）を含む。本明細書において用語「ハロゲン原子」又は「ハロ」は、特に断らない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を含む。本明細書において「アリール基」は、特に断らない限り、アリール化合物の環炭素原子から基としての水素原子を除去することによって、単環式又は二環式芳香族（C₆-C₁₀）炭化水素化合物から誘導される有機基を含む。アリール化合物は、場合により置換基1個以上で置換されていることがあり、ここで、各場合に存在することのある置換基の選択は、特に断らない限り、全ての別の場合に存在することのある置換基の選択と無関係であり、そして場合に存在することのある置換基の数は、好ましくは0～3、より好ましくは0～2の間である。置換基の好ましい数量が、合成の容易性によってある程度決定されることが認められよう。

【0025】本明細書において「ヘテロアリール」基は、ヘテロアリール化合物の環原子（前記環原子は、前記化合物中で無電荷である）から基としての水素原子を除去することによって、単環式又は二環式（C₁-C₆）

10

20

30

40

50

芳香族複素環式化合物から誘導される有機基を含む。ヘテロアリール化合物は、場合により置換基1個以上で置換されていることがあり、ここで、各場合に存在することのある置換基の選択は、特に断らない限り、全ての別の場合に存在することのある置換基の選択と無関係であり、そして場合に存在することのある置換基の数は、好ましくは0～3、より好ましくは0～2の間である。置換基の好ましい数量が、合成の容易性によってある程度決定されることが認められよう。ヘテロアリール基の代表例としては、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、インチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、1, 3, 5-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 3, 5-チアジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、1, 2, 4-トリアジニル基、1, 2, 3-トリアジニル基、1, 3, 5-トリアニジル基、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、ブリニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル（pyridinyl）基、ベンゾ[b]チオフェニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾインチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアナフテニル基、イソチアナフテニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、イソインドリル基、インドリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、及びベンゾオキサジニル基などを挙げることができる。

【0026】本明細書において「シクロアルキル」基は、特に断らない限り、単環式（C₃-C₁₀）シクロアルキル化合物の環炭素原子から基としての水素原子を除去することによって、前記シクロアルキル化合物から誘導される有機基を含む。シクロアルキル基は、場合により置換基1個以上で置換されていることがあり、ここで、各場合に存在することのある置換基の選択は、特に断らない限り、全ての別の場合に存在することのある置換基の選択と無関係であり、そして場合に存在することのある置換基の数は、好ましくは0～3、より好ましくは0～2の間である。置換基の好ましい数量が、合成の容易性によってある程度決定されることが認められよう。シクロアルキル基の代表例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、1, 3-シクロブタジエニル基、1, 3-シクロペンタジエニル基、1, 3-シクロ

ヘキサジエニル基、1, 4-シクロヘキサジエニル基、1, 3-シクロヘプタジエニル基、1, 4-シクロヘプタジエニル基、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクタン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、及びこれらのノルボルーン-2-エン不飽和形態を挙げることができる。従って、用語「シクロアルキル」は、二重結合1又は2個を有するシクロアルケニル基も含む。

【0027】本明細書において「ヘテロシクロアルキル」基は、特に断らない限り、単環式(C_1-C_{10})ヘテロシクロアルキル化合物の環原子から基としての水素原子を除去することによって、前記ヘテロシクロアルキル化合物から誘導される有機基を含む。ヘテロシクロアルキル基は、場合により置換基1個以上で置換されていることがある、ここで、各場合に存在することのある置換基の選択は、特に断らない限り、全ての別の場合に存在することのある置換基の選択と無関係であり、そして場合に存在することのある置換基の数は、好ましくは0~3、より好ましくは0~2の間である。置換基の好ましい数量が、合成の容易性によってある程度決定されることが認められよう。ヘテロシクロアルキル基の代表例としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピラニル基、チオピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、メチレンジオキシル基、クロメニル基、イソオキサゾリジニル基、1, 3-オキサゾリジン-3-イル基、イソチアゾリジニル基、1, 3-チアゾリジン-3-イル基、1, 2-ピラゾリジン-2-イル基、1, 3-ピラゾリジン-1-イル基、ピペリジニル基、チオモルホニリル基、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル基、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル基、テトラヒドロチアジニル基、モルホリニル基、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル基、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル基、テトラヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基、及びクロマニル基を挙げることができる。

【0028】本明細書において、「アリール」基、「ヘテロアリール」基、「シクロアルキル」基、及び「ヘテロシクロアルキル」基に関連する用語「場合により置換されていることのある」は、それに、化学的及び薬剤学的に許容することのできる官能基1個以上が結合することがあることを意味する。前記の基は、本発明化合物の薬剤としての生成、保存、又は使用に有用な特性に寄与するか、あるいは、少なくとも、それらの薬理学的活性を実質的に無効にしない。適当な前記置換基は、当業者が決定することができる。適当な置換基の典型例としては、以下に限定されるものでないが、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、(C_1-C_6)アルコキシ基、(C_1-C_6)アシルオキシ基、(C_1-C_6)アルキルアミノ基、[(C_1-C_6)アルキル]

- C_6)アルキル]、アミノ基、(C_1-C_6)アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、(C_1-C_6)アルキル基、(C_2-C_6)アルケニル基、(C_2-C_6)アルキニル基、(C_1-C_6)アシルアミノ基、シアノ(C_1-C_6)アルキル基、トリフルオロメチル(C_1-C_6)アルキル基、ニトロ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキル(ジフルオロメチレン)(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アシルアミノ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アシルアミノ基、10アミノ(C_1-C_6)アシル基、アミノ(C_1-C_6)アシル(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキルアミノ(C_1-C_6)アシル基、[(C_1-C_6)アルキル]、アミノ(C_1-C_6)アシル基、(C_3-C_{10})シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アシルオキシ(C_1-C_6)アルキル基、(C_2-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル基、ピペラジニル(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アシルアミノ(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})アリール(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキルチオ(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})アリールチオ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキルスルフィニル(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})アリールスルフィニル(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキルスルホニル(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})アリールスルホニル(C_1-C_6)アルキル基、アミノ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキルアミノ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキル(ジフルオロメチレン)基、(C_1-C_6)アルキル(ジフルオロメチレン)(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アシル基、(C_6-C_{10})アリール基、(C_1-C_6)アリール(C_1-C_6)アルキル基、(C_2-C_6)ヘテロアリール基、(C_6-C_{10})アリール(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})ヘテロシクロアルキル基、(C_3-C_{10})ヘテロシクロアルキル(C_1-C_6)アルキル基、ヒドロキシ(C_2-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アシルオキシ(C_2-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルコキシ(C_2-C_6)アルキル基、ピペラジニル(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アシルアミノ(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})アリール(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル基、(C_2-C_6)ヘテロアリール(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキルチオ(C_1-C_6)アルキル基、(C_6-C_{10})アリールチオ(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキル基、(C_1-C_6)アルキルスルフィニル

(C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリールスルフィニル (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アルキルスルホニル (C₁—C₆) アルキル基、(C₆—C₁₀) アリールスルホニル (C₁—C₆) アルキル基、アミノ (C₁—C₆) アルキル基、(C₁—C₆) アルキルアミノ (C₁—C₆) アルキル基、及び [(C₁—C₆) アルキル]、アミノ (C₁—C₆) アルキル基を挙げることができる。本発明の更なる観点を、以下の「発明の実施の形態」によって説明する。

【0029】

【発明の実施の形態】本発明の実施によれば、細胞（例えば、下垂体前葉の細胞）からの成長ホルモン (GH) の分泌は、ソマトスタチンに誘発される（及びGタンパク質共役の）機構（これは、それ以外は、本質的に前記分泌を妨げるように作用する）を阻害することによって促進される。理論に限定するものではないが、これらのソマトスタチンに誘発される機構は、サイクリックAMP媒介シグナル及びカルシウムイオンの両方を妨げるように働く。なお、これはソマトスタチン誘発が無ければ、成長ホルモンを含有する細胞質顆粒構造の細胞膜との融合を高め、こうしてそれに続くGHの放出（分泌）を高める。本発明は、不十分なレベルの成長ホルモン (GH) 又は成長ホルモン分泌に通常関与している数種の下流の (downstream) 生理学的作用のいずれかの損傷によって、全体的に又は部分的に生じることがある年配者における脆弱さの治療に対する有効なアプローチを提供する。

【0030】GHは、成人における結合組織及び筋組織の維持に重要であり、また、筋量を増やすのにある程度役立つことがあると一般的に認識されている。このように、成長ホルモンは、成長ホルモンレベル自体が、例えば、弱さ、又は筋組織及び結合組織の減少の原因になつていないのであれば、年配の患者を手助けするのに用いることができる。本発明の実施は、GH分泌が不十分であるがGH分泌の向上に必要であることを証明することができる場合は、他の患者、例えば、子供に有益である。GH分泌の欠乏症、又はその結果としてのGH活性の欠乏は、いくつかの方法で発生することがある。例えば、GHをコードする遺伝子配列が核内で正常以下の量で発現されることがあり、得られるRNAの転写又は新生 (nascent) ポリペプチドのプロセッシングが不完全であることがあり、又は細胞質GH貯蔵顆粒の細胞膜との融合（結果として生じるGHの放出）が不完全であることがある。更に、患者は、生物学的活性が低い突然変異タンパク質をコードするGH遺伝子の対立遺伝子を有していることがある。あるいは、GHRHの基本的な欠乏、又はGHRHレセプターにおける欠損 (defect)、又はGHRPレセプターにおける欠損又はその内在性リガンドの欠乏が、それぞれのシグナル機構において存在することがある。更に、ソマトスタチンが

過剰になることがある。このような場合の全てにおいて、結果として生じる生理学的な欠乏は、本発明の医薬化合物の投与によって治療することができる。

【0031】本発明の別の観点において、ヒト以外の哺乳動物、例えば、家畜の能力及び成長速度は、本明細書に開示された化合物の適切な投与によって高められる。更に、コンパニオンアニマル、とりわけ年老いたコンパニオンアニマルも本発明の化合物の投与によって利益を受ける。適当な環境下で、ソマトスタチンアゴニストは、アゴニストの性質を示すことがあり、糖尿病の治療における有効な治療方法として認識されている。例えば、H. Gronbackら, Prog. Basic Clin. Pharmacol. Basel, 10, 103~128頁, 1996年を参照されたい。ソマトスタチンアゴニストは、例えば、糖尿病性網膜症、先端巨大症、慢性関節リューマチ、ニューロパシー性及び内臓性の痛み、過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome)、クローン病の治療における有効な治療薬としても認識されており (WO 98/44922 参照)、ガンに関連した細胞増殖を阻害し、血管形成術後の再狭窄を予防するのにも有効である。

【0032】更に、sst2リガンドは、他のGタンパク質共役レセプター [例えば、メラノコルチニン (melanocortin) レセプター、MCHレセプター、及びMCR4] に対する親和性を示すことができる。sst2リガンドは、MCHレセプターSLC1 (ソマトスタチン様のレセプター1) がsst2に対して50%を越える相同性を示すので、そのMCHレセプターSLC1に対して親和性を示すであろうことも期待される。

従って、本発明の化合物は、これらのレセプターによって媒介される医学的状態の治療、例えば、肥満、糖尿病メリタス (melilitus)、勃起不全、及び女性の性的不全の治療又は予防にも有効である。更に、本発明の化合物は、食欲及び代謝速度の調節にも有効である。とりわけ、本発明の化合物は、不適当な食物摂取及び体重減少に関連した病気/不調の治療として哺乳動物の食欲を刺激するのに、及び、例えば、家畜の新生児の成長及び生存性を高めるのに有効である。

【0033】本発明の化合物は、細胞の細胞質貯蔵顆粒から成熟成長ホルモンの放出を間接的に促進するよう働くが、前記分泌を直接的に高めることができ、そして更に、細胞の核においてGHをコードするDNAの高められた発現を介することによって成長ホルモンの生産を間接的に高めることができる、別の治療物質が知られている。このことに関して、細胞質の貯蔵顆粒からGHを放出するよう働く、成長ホルモン放出ペプチド (GHRP) 及び成長ホルモン放出ホルモン (成長ホルモン放出性因子としても知られている、GHRH/GRF) の両方が言及されてきた。前記顆粒からのGHの放出は細胞中での追加的なGHタンパク質のシグナル誘発性 (t

ri g g e r i n g) 生産として関係付けられてきたので、G H レベルが「ブッシュブル」式のアプローチを用いて患者において適性に維持できることが期待される。

【0034】従つて、本発明の更に好ましい態様は、本発明のソマトスタチンーアンタゴニスト化合物とG H R P 又はG H R H 、又は同様の効果を有する他の物質との併用投与を提供する。G H R P (又はG H R H) 単独による医学的治療は、以下の代表的な論文に記載されている。M. Thornerら, Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism, 81 (3), 1189~1196頁, 1996年; S. G. Celliら, Peptides, 16 (1), 81~86頁, 1995年; M. A. Bachら, Journal Of The American Geriatrics Society, 44 (9), S10, 1996年; 及びJ. A. Aloiaら, Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism, 79 (4), 943~949頁, 1994年。

【0035】更に、成長ホルモンはきわめて不安定であり、体内におけるその半減期はきわめて短いので、成長ホルモンの循環レベルの広い振幅を避ける、成長ホルモン自体の直接的投与のための安全な投与プログラムを提供することは困難である。成長ホルモンの直接投与のための現行の持続的放出技術に改良を加えることができる。このことに関して、単に間接的にG H レベルを上げることのみによって、このホルモンの放出のプロファイルは、体内に固有の調節的フィードバック系の制御下に、少なくとも部分的にそのまま残り、そして循環するG H レベルの変動はしばらく抑えられるので、本発明の実施は、臨床医にとってとりわけ有用である。更に、本発明の化合物は、それ自体で、持続的な放出機構によって投与することができる。患者が時々不注意に投与を抜かすことがあることも認識されており、例えば、浸透性システムを含む、消化管を介した連続的投与を提供する種々の技術が存在している。このことに関して、本発明の医薬組成物は、好ましくは、米国特許第4, 612, 008号に開示された技法に従つて投与される。

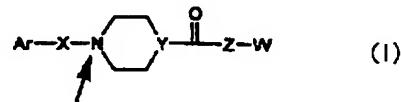
【0036】本発明の好ましい実施において、化合物は、他のレセプターサブタイプ、例えば、s s t 1 、s s t 3 、s s t 4 及びs s t 5 に比べてs s t 2 レセプターに対する選択性を示す。この選択性は、成長ホルモン分泌がアップレギュレートされ続いている間、他の分子の生物学的又は生化学的経路が逆方向に影響を受ける機会を最小にしている。最も好ましくは、s s t 2 タイプレセプターに対する化合物の親和性は、他のs s t サブタイプのレセプターに対するより少なくとも約10倍以上である。本発明の化合物は、s s t タイプのレセプターにおける相互作用に無関係な機構を含む、一つ以上の機構によって働くことができ、そして本明細書で特別

には言及しない他の病気の治療における用途を含む、本発明の実施における本発明の化合物の利用は、本明細書に記載の任意の特定理論又は当業者に一般的に認識されている理論によって限定されるものではないことに留意されたい。

【0037】更に、本発明の化合物は、s s t 2 以外のs s t タイプのレセプターと有利に相互作用することができ、s s t 2 又は他のs s t タイプのレセプターにおいて、アンタゴニストというよりむしろソマトスタチンアゴニストとして作用することにより治療上の利益を提供することができる。前記のように、本発明の化合物は、全ての配座異性体（例えば、シス及びトランス異性体、いずれにせよ二重結合を含んでいる）、互変異性体、及び式（I）で表される化合物の全ての光学異性体（例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー）、並びに前記全ての異性体のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、及び他の混合物を含んでいる。本発明の化合物の設計に関して、配座異性及び光学異性などの特徴は、注目すべきである。

【0038】前出の一般式に関連して、特有の構造的特徴は注目すべきである。式（I）：

【化26】



において、矢印で示された位置は、常に窒素原子である。XがCH R¹基【式中のR¹は(C₁—C₆)アルキル基である】又はCR¹ R¹基【式中のR¹及びR¹は独立して(C₁—C₆)アルキル基である】である場合、好ましくは、前記アルキル基は、メチル基又はエチル基である。

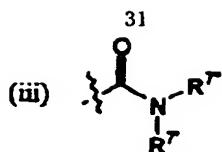
【0039】更に、1個又はそれ以上のハロゲン基による置換がさらに可能である場合、好ましい例は2個又は1個のハロゲン原子によるものである。好ましくは、前記ハロゲン原子は、塩素原子及びフッ素原子から選択される。基Wに関して、選択枝（b）の場合において、好ましい例では、R²、R³及びR⁴はそれぞれ水素原子である。また、基Wに関して、選択枝（b）の場合において、好ましい例では、R⁵は選択枝（ii）：

【化27】



又は選択枝（iii）：

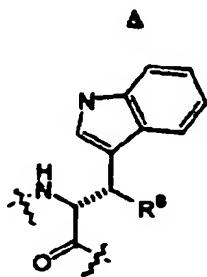
【化28】



〔それぞれの式中、R⁶、R⁷及びR⁷は、存在する場合には、(C₁—C₆)アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、及びt-ブチル基である〕から選ばれる。

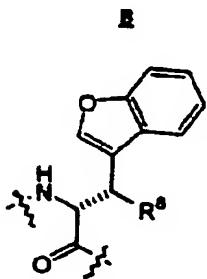
【0040】基Zについて、基Zは、式A：

【化29】



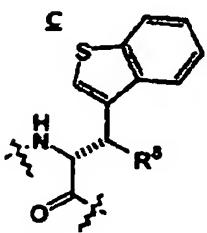
で表される基、式B：

【化30】



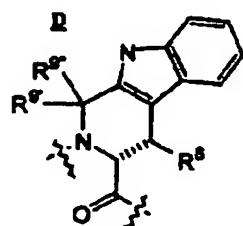
で表される基、式C：

【化31】



で表される基、式D：

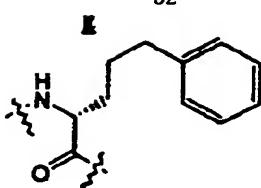
【化32】



で表される基、式E：

【化33】

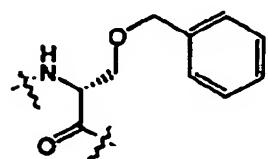
10



で表される基、及び式F：

【化34】

■



で表される基からなる群から選択した基であり、そして前記のそれぞれの式において、R⁸は、存在する場合には、水素原子、又は(C₁—C₆)アルキル基、好ましくはメチル基又はエチル基である。

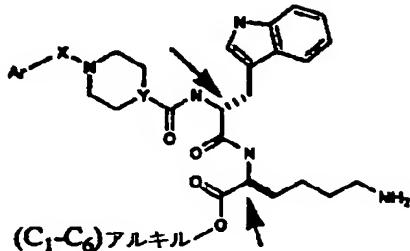
【0041】前記のように、R⁹及びR¹⁰は、存在する場合には、水素原子、(C₁—C₆)アルキル基、(C₁—C₆)ヘテロアリール(C₁—C₆)アルキル基、及び(C₆—C₁₀)アリール(C₁—C₆)アルキル基から選ばれる。本発明の更に別の態様に従い、基Zは、本明細書中で特に断らない限りは、より広く定義する(基Z')ことができる。基Z'において、前記に例示したZの(C₁—C₆)ヘテロアリール基(すなわち、インドール、ベンゾフラン、及びベンゾチオフラン)は、前記したその定義内にある任意の他の(C₁—C₆)ヘテロアリール基(これも、場合により置換されていることができる)と置き換えられる。基Z'と同様に、前記に例示した(C₆—C₁₀)アリール基(フェニル基)は、ナフチル基(これも、場合により置換されていることができる)に置き換えることができる。

【0042】本発明の別の態様において、置き換えた(C₁—C₆)ヘテロアリール基又は(C₆—C₁₀)アリール基の基Z'の残部への結合は、1個より多い結合であることができる(前記構造式Dを参照されたい)。本発明の別の化合物において、R⁸は、(C₁—C₆)アルキル基又はフェニル(C₆H₅)—基であり、前記アルキル基又はフェニル基は場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子又はトリフルオロメチル基で置換されている。用語「トリフルオロメチル」が本発明の化合物の部分を記述するのに用いられる場合は、常に、前記の語は、トリフルオロメチルが好ましいと理解されるが、任意のトリフルオロ(C₁—C₆)アルキル基を含んでいるとも理解されるべきであることも留意されたい。また、一般的に、1個又はそれ以上のトリフルオロメチル基による置換が許される場合は、ただ1個のトリフルオロメチル基の挿入が好ましい。

50 【0043】本発明の化合物の設計に関して、配座異性

及び光学異性を含む特有の特徴は、注目に値する。下記の代表的構造式：

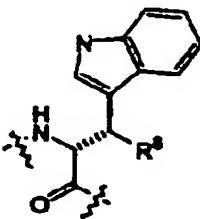
【化35】



において、特有の絶対配置を維持することが大変に好ましい場合は、2つの矢印はキラル中心を示している。前記化合物は、成分リシン残基及び成分トリプトファン残基を含んでいると理解されるであろう。この化合物の合成において、D-トリプトファン及びL-リシンを用いた。本発明の他の化合物において、例えば、他の基Z、基W及び基R等が用いられる場合に、矢印で示された位置で、これらのアミノ酸光学異性体によって与えられた絶対配置が維持されることは大変に好ましいことである。例えば、D-トリプトファンは、D-ヒスチジン、環置換されたD-トリプトファン、又はより好ましくは式：

20

【化36】

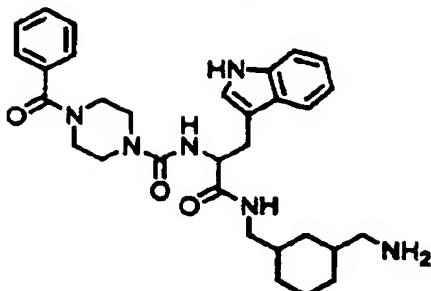


〔式中、R¹は(C₁—C₆)アルキル基である〕で表される構造体によって置き換えることができる。

【0044】更に、選択枝(b)の場合の基Wの一例であるL-リシン基は、L-リシンの(C₁—C₆)アルキルエステル、L-オルニチン、L-2,4-ジアミノ酪酸、L-5-ヒドロキシリシン、L-エプシロン(epsilon)-N-メチルリシン等、又は前記化合物の(C₁—C₆)アルキルエステルによって置き換えることができる。あるいは、前記L-リシン基は、基W〔選択枝(a)の場合の部分〕によって置き換えられ、医薬化合物、例えば式：

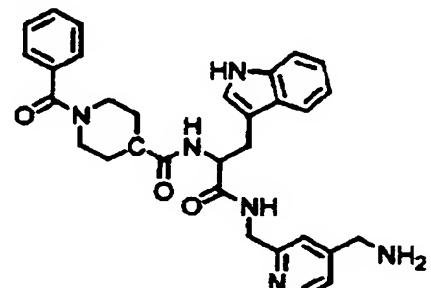
30

【化37】



で表される化合物、及び式：

【化38】



で表される化合物を導くことができる（反応工程式3A又は3Bを参照されたい）。

【0045】更に、本発明の化合物の基の多くは、場合により置換されていることができる。前記のように、前記置換基は、本発明化合物の薬剤としての製造、保存、又は使用に有用な性質を与えるものであるか、又は少なくともその薬剤活性を実質的に無効にするものではない。任意の置換基の選択は、更に、当業者に認識されている原理によって導かれるものであり、及び／又は本明細書に記載のアッセイを用いて確実なものにするとができると理解されるよう。

【0046】

【医薬製剤】本質的に塩基性である本発明の化合物は、種々の無機酸及び有機酸と広い種類の異なる塩を形成することができる。前記塩は動物に投与するために薬剤学的に許容することができるものでなければならないが、薬剤学的に許容することができない塩として反応混合物から本発明の化合物を最初に単離し、次いで単純にその薬剤学的に許容することができない塩をアルカリ性の試薬で処理することによって遊離の塩基化合物に転換して戻し、引き続いてその遊離の塩基を薬剤学的に許容することができる酸付加塩に転換することが実際的にしばしば望ましい。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、例えば、その塩基化合物を実質的に等量の選ばれた鉄酸又は有機酸を用いて水性溶媒媒体中で又は適当な有機溶媒、例えば、メタノール又はエタノール中で処理することによって、容易に製造される。溶媒を注意深く蒸発させた後、所望の固体の塩が容易に得られる。所望の酸性の塩

50

も、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、その溶液に適当な鉱酸又は有機酸を添加することによって沈殿させることができる。

【0047】本質的に酸性である本発明の化合物は、種々の薬理学的に許容することができるカチオンを用いて塩基性塩を形成することができる。例えば、前記塩として、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、とりわけ、ナトリウム塩及びカリウム塩を挙げることができる。これらの塩は全て常法によって製造される。本発明の薬剤学的に許容することができる塩基塩を製造するために試薬として用いられる化学的塩基物質は、本発明の酸性化合物と無毒な塩基塩を形成することができる物質である。前記無毒な塩基塩として、薬理学的に許容することができるカチオン（例えば、ナトリウム、カリウム及びマグネシウム等）から誘導された塩基塩を挙げることができる。これらの塩は、所望の薬理学的に許容することができるカチオンを含有する水溶液を用いて対応する酸性化合物を処理し、次いで得られた溶液を、好ましくは減圧下で、蒸発乾固することにより容易に製造することができる。あるいは、これらの塩は、酸性化合物の低級アルカノール溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで得られた溶液を前記と同じ方法で蒸発乾固することによっても製造することができる。いずれの場合も、反応の完全性及び所望の最終製品の最大収率を確実にするため、化学量論的量の試薬を用いるのが好ましい。

【0048】本発明の好ましい例において、本発明の化合物は、直接又は間接に（1）追加の成長ホルモン又はその前駆体ポリペプチドの細胞における生産及び貯蔵を促進するか、又は（2）GHの放出を促進する、追加の薬剤学的に活性な物質と配合することができる。前記追加の物質として、成長ホルモン放出ペプチド（GHRP）、成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）、ドーパミン作用のアゴニスト（例えば、プロモクリプチン）、ペーターアドレナリン作用のアゴニスト（例えば、イソプロテノール）、及びアルファ1-アドレナリン作用のアゴニスト（例えば、メトキサミン）を挙げることができる。その技術背景的情報は、E. O

Soyoolaら, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 207 (1), 26~33頁, 1994年; V. Locatelliら, *Pediatric Research*, 36 (2), 169~74頁, 1994年; 及びB. Vekkeniersら, *Journal of Endocrinology*, 143 (1), 1~11頁, 1994年を参照されたい。同等に、追加の薬剤学的に活性な物質を、併用投与されるか、又は治療期間のいくつかの別の時点で投与される、分割された製剤として提供す

40 45 50

ることができる。

【0049】本発明は、式（I）で表される化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物も包含している。本発明は、式（I）で表される化合物のプロドラッグを投与することを含む、ソマトスタチンの量を減少させることによって治療又は予防することができる疾患を治療又は予防する方法も包含している。遊離のアミノ基、アミド基、ヒドロキシ基、又はカルボキシル基を有する式

（I）で表される化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグとして、一個のアミノ酸残基、又は2個以上（例えば、2個、3個又は4個の）アミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式（I）で表される化合物の遊離のアミノ基、ヒドロキシル基又はカルボン酸基へのペプチド結合を介して共有結合している化合物を挙げることができる。アミノ酸残基として、3文字記号で通常表記される20個の天然に存在するアミノ酸を挙げることができ、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン（demosine）、イソデモシン（isodemosine）、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ペーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも挙げができる。また、プロドラッグとして、カルボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を介して式（I）の前記置換基に共有結合している化合物も挙げができる。

【0050】この分野における通常の技術の一つに照らせば、本発明の化合物を特定の病気の治療に用いる場合、本発明の化合物を、その病気、又は同時に生じることがある代謝的に関連するか又は関連しない他の病気の状態に対して用いられている種々の現行の治療剤と組み合わせができるということも、当業者には理解されるところであろう。前記のように、追加の薬剤学的に活性な物質は、併用投与されるか、又は治療期間中のいくつかの他の時点で投与される別の製剤として提供することができる。本発明の化合物は、現行の治療剤、例えば、成長ホルモン欠損症治療用の前記の成長ホルモン分泌促進薬と組み合わせて用いることもできる。成長ホルモン欠損症の治療に、本発明の化合物は、薬剤、例えば、Genentech及びライセンシー【ニュートロピン（Neutropin）、ジェノトロピン（Genotropin）、及びプロトロピン（Protropin）】、Bio-Technology General及びライセンシー【ゾマクトン（Zomacton）、グロージェクト（Growject）、エルベチウム（Elvetium）、及びサイトロピン（SciTropin）】、NovoNordisk【ノルジトロピン（Norditropin）】、LG Chem【ユートロピン（Eutropin）】、Ares Serono【セーゼン（Saizen）及びセロスチム

(Serostim)]、Eli Lilly Co [ヒューマトロープ (Humatropine)]、Monsanto [ウシ成長ホルモンのポシラック (Posilac) ブランド]、及びAlphaPharma [ブタ成長ホルモンのレポルシン (Reporcine) ブランド]によって市販されている組換え成長ホルモンと組み合わせることができる。

【0051】本発明の化合物は、現行の治療剤【例えば、ジェレフ (Geref) [セルモレリン (sermorelin)、GHRH] ; Serono Laboratories Inc】と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、現行の治療剤、例えば、同化作用のステロイド、例えば、アンドロイソキサゾルアンドロスタンロン (androisoxazol androstanolone) [DHT、ジヒドロテストステロン、スタノロン (Stanolone)、アナボレックス (Anabolix)、アンドラクトリム (Andractrim)]、ボランジオール (bolandiol)、ボラステロン (bolasterone)、ボラジン (bolazin)、ボルデノン [エキポイズ (Equipoise)]、カルステロン、クロステボール (clostebol) [クロルテストステロン (chlortestosterone)、ステラナボール (Steranabol)、アルファ・トロホダーミン (Alpha-Trofodermin)、ダーマナボール (Dermanabol)、トロホダーミン (Trofodermin)、トロホセプチニ (Trofoseptine)]、ダナゾール [シクロメン (Cyclomen)、ダノクリン (Danocrine)]、デヒドロクロロメチルテストステロン [ツリナボール (turinabol)、オーラル-ツリナボール (Oral-turinabol)]、ドロスタンロン (drostanolone) [ドロモスタンロン、ドロルバン (Drolban)、マステリド (Mast erid)、マステリル (Masteril)、マステロン (Masteron)、メトルモン (Metormon)、プレマストリル (Premastril)]、エストラジオール、エチルエストレノール、フルオキシメステロン (fluoxymesterone) [ハロテスチン (Halotestin)、オラ-テストリル (Ora-Testril)、アンドロイド-F (Androïd-F)]、ホルメボロン (formebolone)、フラザボル (furazabol) [ミオトロン (Miotolon)]、メスタンロン、メステロン (mesterolone) [プロビロン (Proviron)、フルリビロン (Pluriviron)]、メタンジエノン [メタンドロステノロン、メタボリン (Metaboline)]、メタンドリオール、メテノロン (methenolone) [プリモボラン (Primobolan)]、メチルテストステロ

10 20 30 40 50

ン [メタンドレン (Methandren)、メチルテストステロンを有するプレマリン (Premarin)、アンドロイド (Android)、オレトン (Oretion)、テストレッド (Testred)、メチルテストステロン・タブス (Methyltestosterone tabs)、ゲリーボンズ (Geribons)、ゲリータブス (Geritabs)、ダーモナル (Dermonal)]、ミボレロン (mibolerone) [シェック (Cheque)]、ナンドロロン [デカデュラボリン (Deca-Durabolin)、デュラボリン (Durabolin)、ナンドラボリン (Nandrabolin)、アナボリン (Anabolin)、アンドロロン (Andro lone)、ハイボリン (hybolin)、ナンドロボリック (Nandrobolic)]、ノルクロステボール (norclostebol)、ノルエタンドロロン [ナイルバー (Nilevar)]、オキサボロン (oxabalone)、オキサンドロロン [アナバー (Anavar)]、オキシメステロン [オラナボル (Oranabol)]、オキシメトロン [アナボロン (Anapolon)]、アンドロイド (Androyd)、アナドロール (Anadrol)、アナステロン (Anasteron)、ダイナステン (Dynasten)、オキシトソナ (Oxitosona)、プレナストリル (Prenastril)、シナステロン (Synasteron)、ゼナロシン (Zenalous)]、ペンメステロール (penmestero 1)、プラステロン (prasterone)、キンボロン (quinbolone)、スタノゾロール [ワインストロール (Winstrol)、ワインストロール-V (Winstrol-V)、ストロンバ (Stromba)、ストロンバジェクト (Strombaject)]、ステンボロン (stenbolone)、テストステロン [マロジエン (Malogen)、デラテストリル (Delatestryl)、ネオ-ポーズ (Neo-pause)、PMS-テストステロンエナンテート (Enanthate)、アンドリオール (Andriol)、デュオジエックス (Duogex)、クリマクテロン (Climacteron)、オーキステロン (Orchisterone) -P、オレトン (Oretion)、アナジオール (Anadiol)、アナテスト (Anatest)、テストス (Testos) -100、ハイファー-エイド (Heifer-aid)、シノベックス (Synovex) -H、チボロン (tibolone)、トレニボロン (trenbolone) [パラボラン (Parabolan)、フィナジエクト (Finaject)]、又はゼラノール (z eranol) と組み合わせて用いることもできる。

【0052】本発明の化合物は、現行の治療剤、例えばソマゾン (Somazon) [メカセルミン (mecca

sermin)、組換えインスリン様成長因子1】(Fujisawa製)と組み合わせて用いることもできる。骨粗しよう症をもった年齢の患者の治療に対して、本発明の化合物と組み合わせて用いられる適当な剤として、標準的な非ステロイドの抗炎症剤(以下、NSAID's)、例えば、ピロキシカム、ジクロフェナック(diclofenac)、プロピオノ酸【例えば、ナプロキセン、フルビプロフェン(flubiprofen)、フェノプロフェン、ケトプロフェン、及びイブプロフェン】、フェナメート(fenamate)【例えば、メフェナム酸(mefenamic acid)、インドメタシン、スリンダク、アパソン、ピラゾロン【例えば、フェニルブタゾン】、サリチレート【例えば、アスピリン】、COX-2阻害剤【例えば、セレコキシブ(celecoxib)及びロフェコキシブ(rofecoxib)】、鎮痛薬及び関節内療法【例えば、コルチコステロイド】、並びにヒアルロン酸【例えば、ヒアルガン(hyalgan)及びシンビスク(synvisc)】を挙げることができる。

【0053】本発明の化合物は、骨粗しよう症剤、例えば、ラソホキシフェン(lasoxifene)、ラロキシフェン(raloxifene)、ドロロキシフェン(droloxifene)、又はホソマックス(fosomax)、及び免疫阻害剤【例えば、FK-506及びラパマイシン(rapamycin)】と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、低下した免疫機能の治療に、免疫刺激剤と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、不妊症の治療に、交配因子、例えば、ヒト閉経期ゴナドトロピン、織毛膜ゴナドトロピン、小胞刺激ホルモン、ナファレリン(nafarelin)、トリプトレリン(triptorelin)、セトロレリックス(cetrorelix)、及びガニレリックス(ganirelix)と組み合わせて用いることもできる。

【0054】本発明の化合物は、エイズ関連症候群の治療にAIDS治療薬と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、悪液質の治療に、抗腫瘍死因子剤、例えば、インフリキシマブ(infliximab)(TNFモノクロナール抗体)又はエタナーセプト(etanercept)(可溶性TNFレセプター)と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、心臓病の治療に、カリウムチャンネル遮断剤、ベータ遮断剤、抗凝固薬又は血管拡張薬と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、腎不全の治療にアンジオテンシン(angiotensin)II(ATII)アンタゴニスト又はエリスロポアエチンと組み合わせて用いることもできる。

【0055】家畜への投与に対して、本発明の化合物は、飼料添加物、例えば、抗生物質【例えば、モネンシン(monensin)、ラサロシド(lasalocid)

10

20

30

40

50

id)、サリノマイシン(salinomycin)、セムデュラマイシン(semduramycin)、ナラシン(narasin)、マデュラマイシン(maduramycin)、バージニアマイシン(virginiamycin)、ポリミキシン(polymixin)、エフロトマイシン(efrotomycin)、アボバルシン(avoparcin)、リンコマイシン、バシトラシン、バンベルマイシン(bambermycin)、ノボビオシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ストレプトマイシン、タイロシン(tylosin)、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、カルバドックス、オラキンドックス(ol aquindox)、ネオマイシン、モエノマイシン(moenomycin)、アビラマイシン(avilamycin)、及びフラボホスホリポル(flavophospholipol)】、分配剤(repartitioning agents)、ペーターアゴニスト【例えば、ペイリーン(Paylean)、ラクトパミン(ractopamine):エランコ(Elanco)製】、及びさらにアミテロール(amiterol)、バンブテロール(bambuterol)、ビトルテロール、プロキサテロール(broxaterol)、ブフェニン(buphenine)、カルブテロール、シマテロール(cimaterol)、クレンブテロール(clenbuterol)、クロルブレナリン、コルテロール(corterol)、デノパミン(denopamine)、ジオキセテドリン(dioxethedrine)、ジオキシフェドリン(dioxifedrine)、ドブタミン、ドペキサミン(dopexamine)、ドキサミノール(doxaminol)、エタンテロール(etanterol)、フェノテロール(fenoterol)、フレロブテロール(flerobuterol)、ホルモテロール(formoterol)、ヘキソプレナリン(hexoprenalin)、イブテロール(ibuterol)、イモキシテロール(imoxiterol)、イソエタリン、イソクスブリ、レビソプレナリン(levisoprenaline)、マブテロール(mabuterol)、メスブリ(mesuprine)、メタテロール(metaterol)、メトキシフェナミン、ナルデテロール(nardeterol)、オルシプレナリン、ピクメテロール(picumeterol)、ピルブテロール、プレナルテロール(prenalterol)、プロカテロール(procaterol)、プロトキロール、キンプレナリン(quiniprenalin)、リミテロール(rimiterol)、リトドリン、サルブタモール、サルメテロール(salmeterol)、テルブタリン、トレトキノール(tretoquinol)、ツロブテロール(tulobuter

o 1) 、キサモテロール (x a m o t e r o l) 、及びジルパテロール (z i l p a t e r o l) と組み合わせて用いることもできる。

【0056】本発明の化合物は、薬剤学的に許容することができる 1 種又はそれ以上の担体を用いて常法により製剤化することができる。このように、本発明の活性な化合物は、経口、経頬 (b u c c a l) 、鼻内、非経口 (例えば、静脈内、筋肉内又は皮下) 又は直腸の投与に對して、又は吸入法又は通氣法による投与に適した形で、製剤化することができる。本発明の活性な化合物は、持続した放出用に製剤化することもできる。経口投与に對して、本発明医薬組成物は、例えば、薬剤学的に許容することができる賦形剤、例えば、結合剤 (例えば、予めゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース) ; 充填剤 (例えば、ラクトース、微晶性セルロース又はリン酸カルシウム) ; 潤滑剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ) ; 崩壊剤 [例えば、ポテトデンプン又はデンブングリコール酸ナトリウム (s o d i u m s t a r c h g l y c o l a t e)] ; 又は湿润剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム) を用いて常法により製造される錠剤、かみ砕き (c h e w a b l e) 錠剤、又はカプセル剤の形をとることができる。錠剤は、当業者に周知の方法によりコートすることができる。経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップ又は懸濁液の形をとることができ、又は、使用前に水又は他の適当な担体と構成するように乾燥製品として提供することができる。前記液体製剤は、薬剤学的に許容することができる添加物、例えば、懸濁剤 (例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース又は水素化した食用脂) ; 乳化剤 (例えば、レシチン又はアラビアゴム) ; 非水性担体 (例えば、アーモンドオイル、油性エステル又はエチルアルコール) ; 及び保存剤 (例えば、メチル又はプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸) を用いて常法により製造することができる。

【0057】経頬投与に對して、本発明組成物は、常法により製剤化し、又はペットフード又は動物飼料とブレンドし、又は動物飼料とのブレンド用のブレミックスとして、錠剤又はロゼンジの形をとることができる。本発明の活性化合物は、注射 (従来のカテーテル法又は注入を用いることを含む) による非経口投与に對して製剤化することができる。注射用の製剤は、保存剤を添加して、単位投与形態で (例えば、アンプルで又は複数回投与の容器で) 提供することができる。本発明組成物は、油性又は水性の担体中の懸濁液、溶液、又はエマルジョンのような形をとることができ、そして配合剤、例えば、懸濁剤、安定剤、及び/又は分散剤を含んでいることができる。あるいは、活性成分は、使用前に、適当な担体 (例えば、滅菌したバイロジエンフリーの水) で再

構成する粉末形態であることができる。

【0058】本発明の活性化合物は、例えば、通常の座剤基材 (例えば、カカオバター又は他のグリセリド) を含有する、直腸用の組成物 [例えば、座剤又は保留浣腸剤 (r e t e n t i o n e n e m a s)] として製剤化することもできる。鼻内投与又は吸入法による投与に對して、本発明の活性化合物は、便利には、適當な噴射剤 (例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適當なガス) を用いて、患者によって圧縮されるか又はポンプ操作されるポンプスプレー容器から溶液又は懸濁液の形で、又は加圧された容器又はネブライザーからのエーロゾルスプレー提供物として、放出される。加圧されたエーロゾルの場合、投与単位は、計測された量を放出する弁を設けることによって決めることができる。加圧された容器又はネブライザーは、本発明活性化合物の溶液又は懸濁液を含んでいることができる。吸入器又は通気器に用いるカプセル又はカートリッジ (例えば、ゼラチン製) は、本発明の化合物と適當な粉末基材、例えば、ラクトース又はデンプンとの粉末混合物を含有して作ることができる。

【0059】平均的な成人に對して経口、非経口、又は経頬投与するための本発明の活性な化合物の推奨量は、単位投与当たり活性成分 0. 1 ~ 1 0 0 m g であり、この量を、例えば、1 日に 1 ~ 4 回にわたって投与することができる。平均的な成人における前記に言及した状態の治療に対するエーロゾル製剤は、エーロゾルの計量された各投与単位又は「ひと吹き (p u f f) 」が本発明の化合物を 2 0 μ g ~ 1 0 0 0 μ g 含んでいるように調整するのが好ましい。エーロゾルを用いた 1 日の総投与量は、0. 1 m g ~ 1 0 0 m g の範囲である。投与は、例えば、各回毎に 1 投与単位、2 投与単位、又は 3 投与単位を与えるとして、1 日に数回、例えば、2、3、4、又は 8 回であることができ、。注射量は、個々の投与量 0. 0 1 ~ 1 m g / K g (の活性成分) で、1 月に約 1 回から、1 日に約 1 ~ 4 回までを投与することができる。

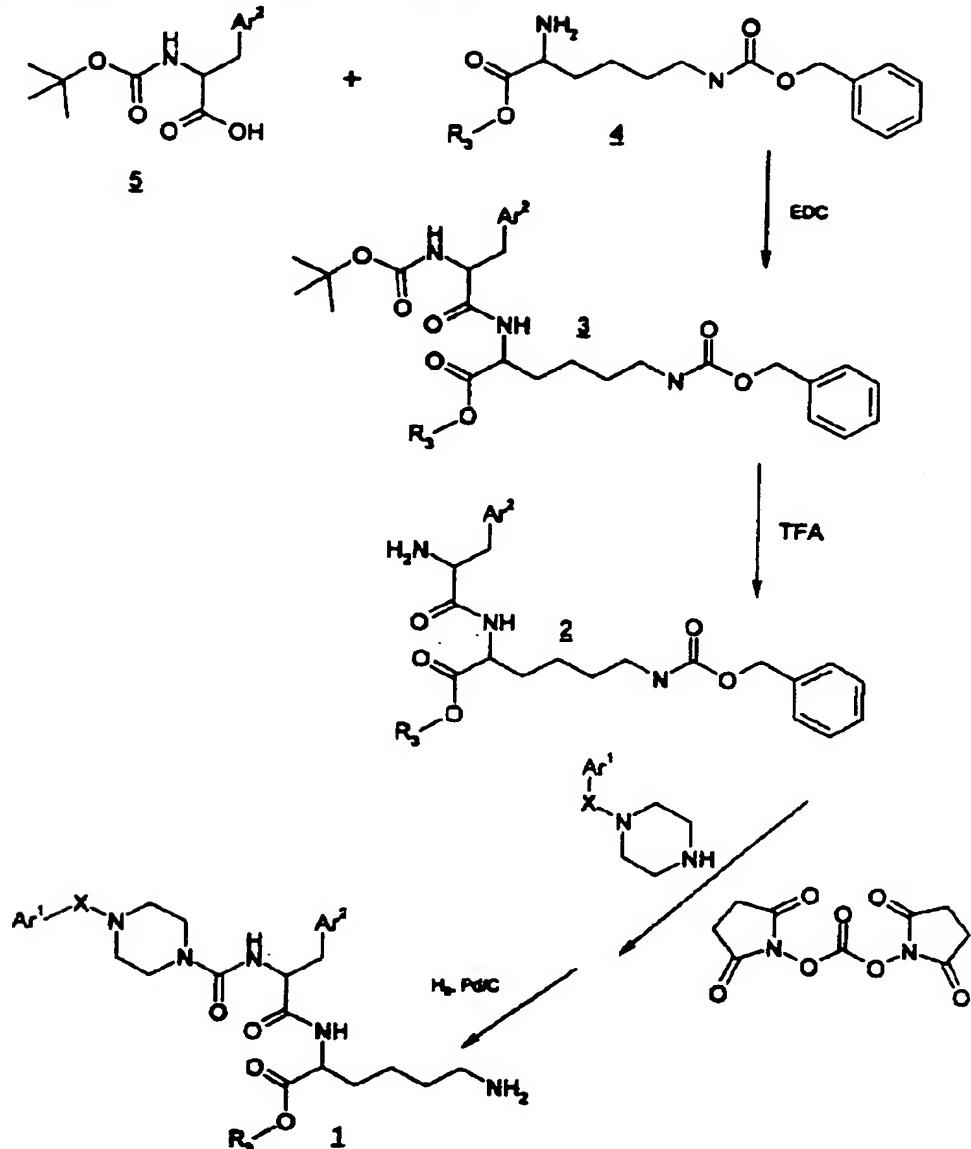
【0060】十分に認識されているように、その投与の正確な量、及び方法及びタイミングは、当業者によつて、及び治療用化合物の活性、その製剤の特性、標的組織の性質及び位置、及び特定の患者に存在する病気の状態の詳細を含む多数の因子に応じて、決定することができる。更に、本発明の化合物を追加の薬剤学的に活性な物質と共に患者に投与する場合、医薬組成物 1 種以上を用いて活性剤の全てを投与することができ、それらは、製薬又は医療の当業者によって決められるように、一緒に又は別の時点で投与することができる。下記の反応工程式は、本発明の化合物の製造を示すものである。生成物が形成される場合、反応体の所定の官能基が定義によ

って変化することから、反応工程式において文字（「R」基等）で表される所定の基が、前記式（I）で表される化合物自体の同様に定義された構成成分である基と常に対応するものではないことが理解されよう。例えば、Ar²は、前記で定義した式（I）の任意の基Zの適切な部分に対応しているが、但し、基Zは、前記のように基Z'をして定義することもできることに留意されたい。R₃は、典型的には、第1級、第2級、又は第

3級の（C₁—C₆）アルキル基を表しているが、他の基、例えば、（C₆—C₁₀）アリール基又はベンジル基であることもできる。基Ar¹は、式（I）の基Arの定義に対応している。X基は、式（I）の定義と同じ意味である。

【0061】反応工程式1 A

【化39】

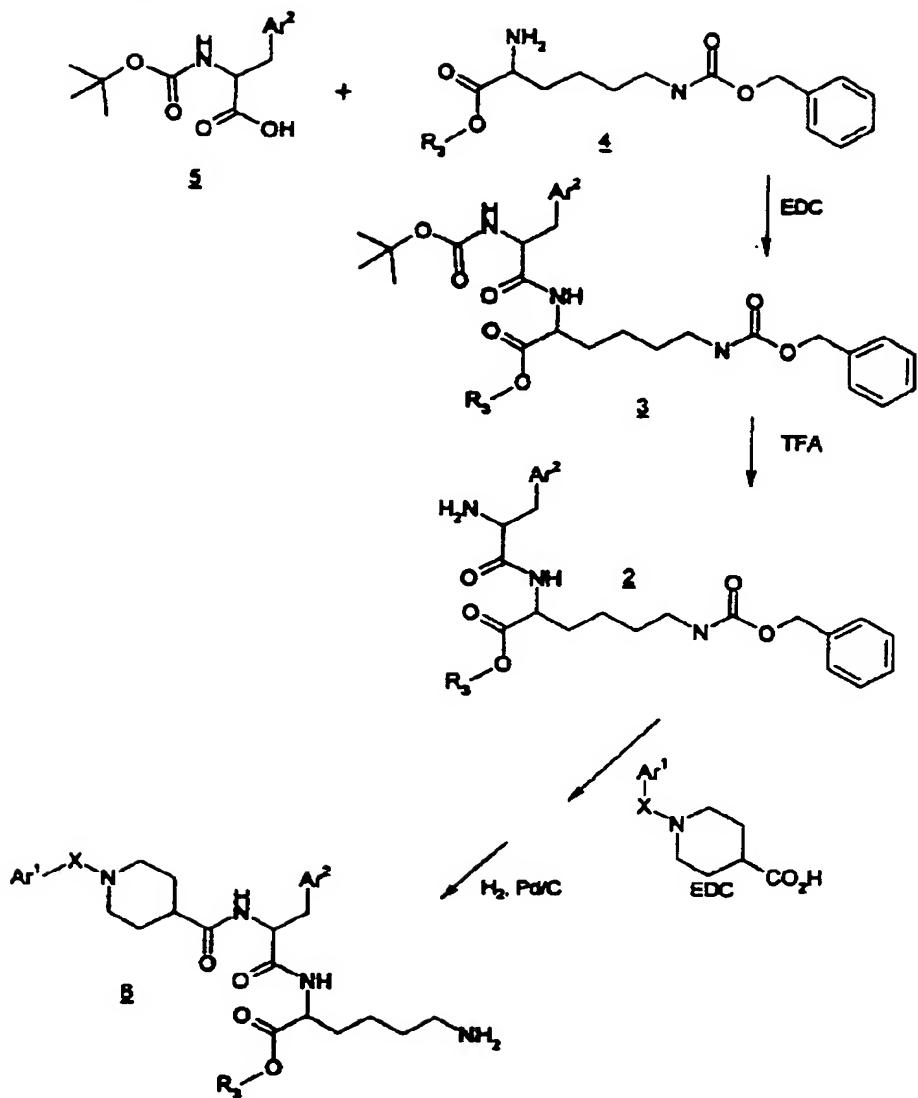


【0062】反応工程式1 B

【化40】

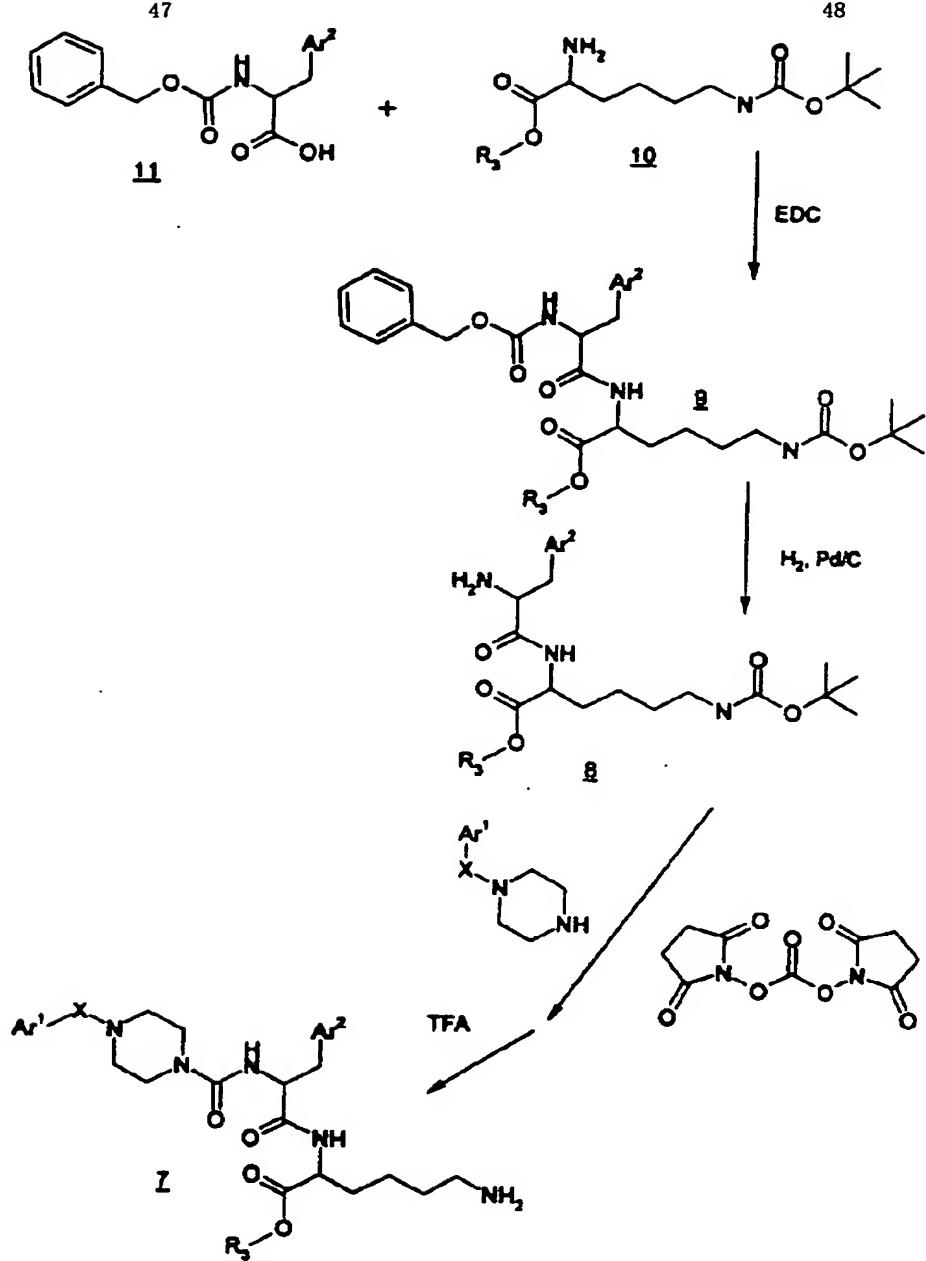
45

46



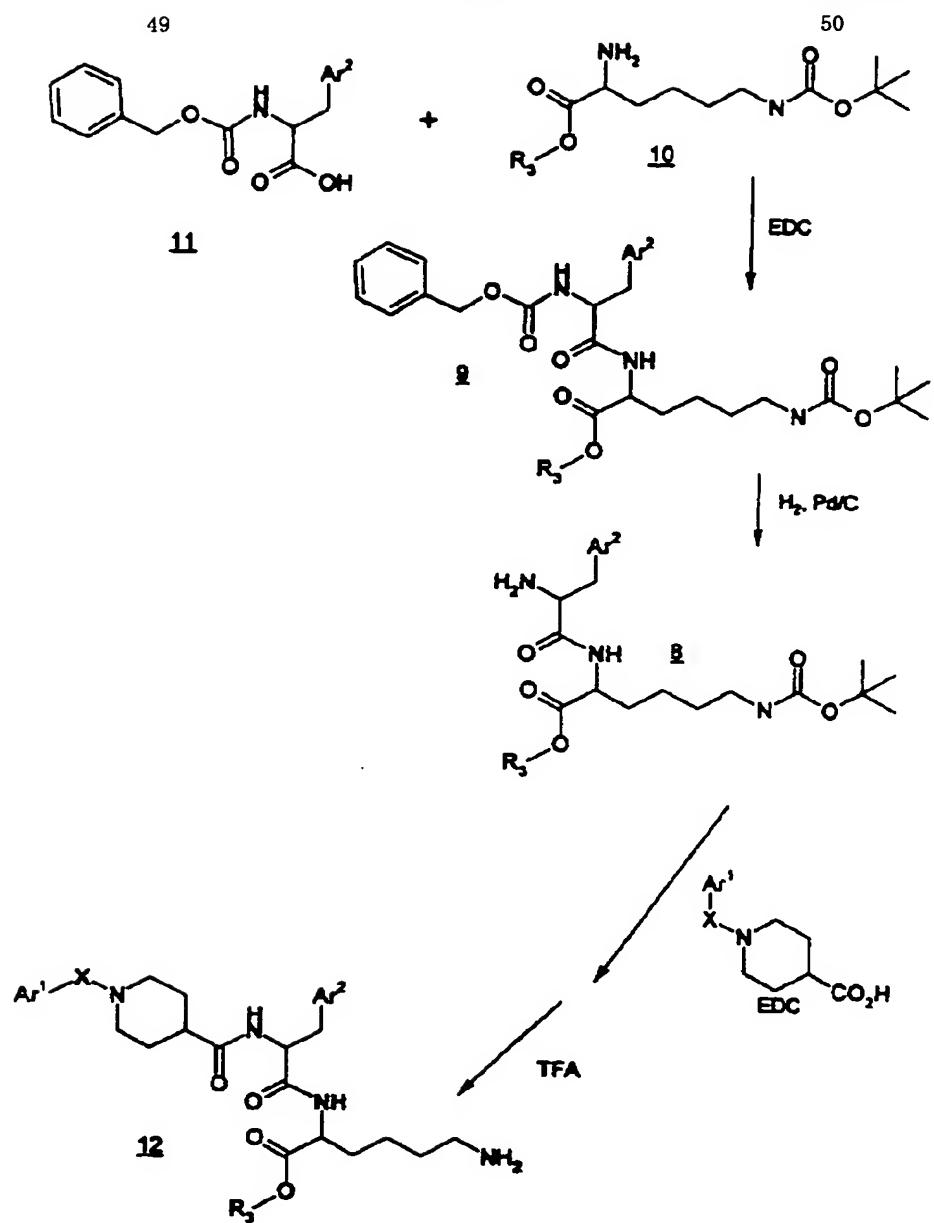
【0063】反応工程式 2 A

【化41】



【0064】反応工程式2B

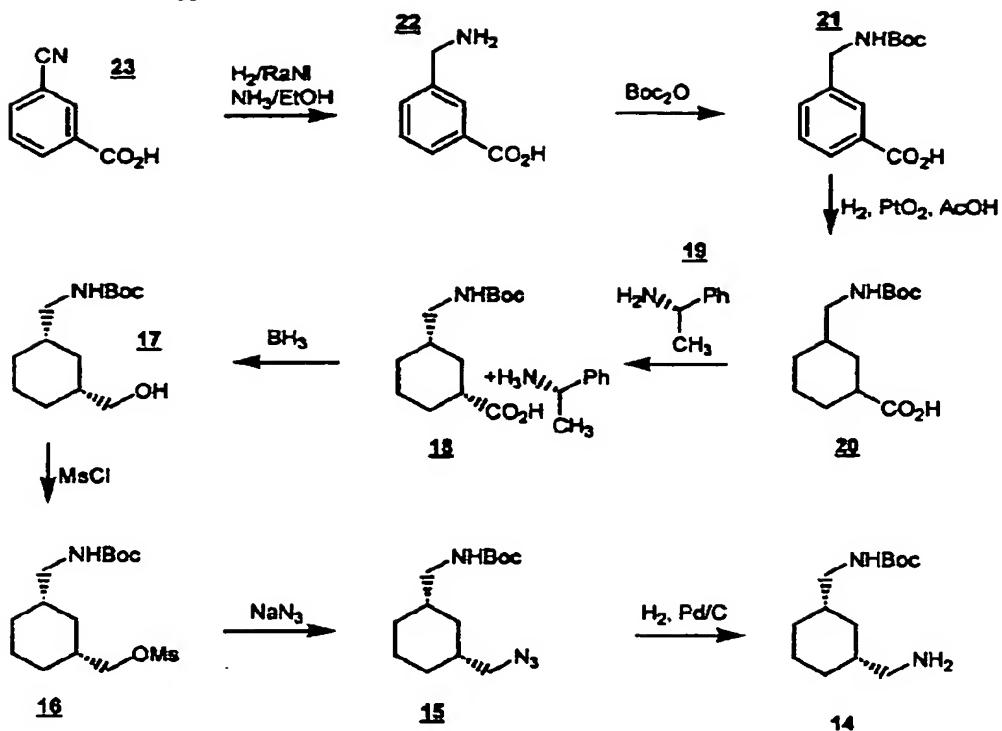
【化42】



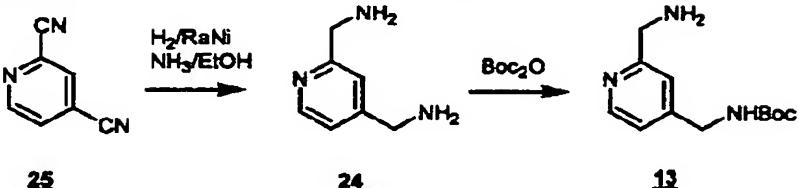
【0065】反応工程式3A

【化43】

51



【0066】反応工程式3B

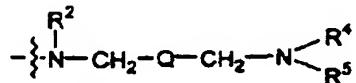


【0067】

【一般的反応条件】一般的に、本発明の化合物は、所定の反応性の基を適当に保護し、縮合の順序を制御する、一連の縮合反応により製造する。反応工程式1A対2A(ピペラジン)、及び1B対2B(ピペリジン)は、同じ生成物への代替経路を示している。これらの反応工程式において、5(BOC誘導体)及び11(CBZ誘導体)のような化合物は容易に製造されるか又は市販され入手可能である。多数のAr²基(基Z又は基Z'について定義した)を有する化合物の製造は、当業者に直ちに明白であろう。同様に、反応工程式1及び2においてピペラジン部分及びピペリジン部分を与える反応体は、それ自体が、本発明の実施において許容される基Ar¹又は基Xの全ての種類を用いて容易に製造される。代表的な反応順序の記載は実施例1~4で行う。

【0068】反応工程式3A及び3Bは、Wが式:

【化45】



で表される選択枝(a)である式(I)で表される一般

30 構造中の「W」基へのアプローチ、及びとりわけ、Qが、例えば、シクロヘキサン又はピリジンである成分Wの概略的な代表的合成を提供する。このように、反応工程式3A及び3Bは、その代表的なリシン部分が、例えば、シクロヘキサン基又はピリジン基を含む部分により置き換えた、化合物1、6、7及び12に類似の化合物、及び反応工程式1及び2の類似化合物の合成を可能にしている。多数の等価な反応工程式が、当業者には利用可能である。

40 【0069】反応工程式3Aを参照するに、式14で表される化合物は、適当な条件下に水素による還元によって式15で表される化合物から製造することができる。式15で表される化合物は、式16で表される化合物から、NaN₃を用いた化合物16のメシレートエステル(mesylate ester)を置換する反応を介して製造することができる。化合物16は、化合物17から、塩基性の条件下で、例えば、0℃でトリエチルアミン/ジクロロメタン中に、メシル(メタンスルホニル)クロライドを用いて、良好な収率で、製造することができる。化合物17は、化合物18から、BH₃を用いたそのカルボキシル基における還元によって製造する

ことができる。反応工程式3 (a) に示した立体特異性を有する化合物18は、ラセミ化合物20から、立体特異的な α -メチルベンジルアミンを用いたキラル分割とそれに続く選択的精製、例えば、結晶化によって製造する。化合物20は、対応する芳香族化合物21から、水素を用いた還元を、例えば、適当な条件下で行うことにより製造することができる。順に、化合物21は、対応する(保護されていない)化合物22から、標準的な条件下でBOC無水物を用いた反応により製造する。最後に、化合物22は、入手可能な出発材料23から、ラネーニッケル製剤上での水素を用いたシアノ基の還元によって製造することができる。反応工程式3 (b) において、2つの工程で、最初にBOC無水物を用いて式24で表される化合物から、式24'で表される化合物を生成するために、入手可能な出発材料を利用する。化合物24は、式25で表される化合物から、再度、水素及び触媒としてラネーニッケルを用いて両方のシアノ基を還元することにより、生成する。

【0070】

【実施例】以下に記載の化合物は、本発明の代表的化合物である。

【実施例1】《中間体の合成》

〈CBZ-D-Trp-Lys (OtBu) -OtBu〉以下の合成工程は、タイプ11及び10で表される化合物の反応を言及している、中間体9を形成するための、反応工程式2Aにおいても明確である。「CBZ」とは、フェニル-(CH₂)-O-C(O)-で表されるカルボベンジルオキシ基を意味する。塩化メチレン60mL中のCBZ-D-Trp-OH 4.06mg (1.2ミリモル)、Lys (BOC) -OtBu · HC 1.302mg (1.0ミリモル)、ヒドロキシベンゾトリアゾール2.02mg (1.5ミリモル)、及び4-ジメチルアミノピリジン3.66mg (3ミリモル)の溶液に、1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(EDC) 4.48mg (1.5ミリモル)を添加した。3時間の攪拌の後、この反応物にさらに塩化メチレン100mLを添加し、0.1N塩酸溶液2.5mL部分で4回、50%飽和炭酸水素ナトリウム溶液2.5mLで2回、飽和ブライン50mLで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下に溶媒を除去してCBZ-D-Trp-Lys (BOC) -OtBu 5.90mg (100%)を得た。

【0071】〈D-Trp-Lys (CBZ) -OtBu〉CBZ-D-Trp-Lys (OtBu) -OtBu 5.90mgの溶液を、炭素触媒上10%パラジウム1.00mgを用いてメタノール50mL中に50PSIで2.5時間水素化した。次いで、触媒をろ別し、溶媒を蒸発させてD-Trp-Lys (BOC) -OtBu 4.66mg (95%)を得た(反応工程式2A、反応体9

→8を参照されたい)。

【0072】

【実施例2】《6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステルの合成》

(a) BOC-D-Trp-Lys (CBZ) -OtBu

10 塩化メチレン450mL中のBOC-D-Trp 1.52g (5ミリモル)、Lys (Z) -OtBu · HC 1 (1.89g : 5ミリモル)、ヒドロキシベンゾトリアゾール1.01g (7.5ミリモル)、及び4-ジメチルアミノピリジン1.83g (15ミリモル)の溶液に、1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド2.22g (11.6ミリモル)を添加した。15時間の攪拌の後、この反応物にさらに塩化メチレン300mLを添加し、50%飽和クエン酸水溶液100mL部分で4回、50%飽和炭酸水素ナトリウム溶液100mLで1回、飽和ブライン(NaCl) 100mLで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下に溶媒を除去してBOC-D-Trp-Lys (CBZ) -OtBu 2.95g (94%)を得た(反応工程式1A、反応体5及び4→反応体3の反応を参照されたい)。

【0073】(b) D-Trp-Lys (CBZ) -OtBu

塩化メチレン200mL中のBOC-D-Trp-Lys (CBZ) -OtBu 2.95g (4.7ミリモル)の溶液に、トリフルオロ酢酸10mLを添加した。この反応物(反応工程式1A、3→2の反応を参照されたい)を2時間攪拌し、溶媒を35°C以下の温度で減圧下に迅速に除去した。この油状物を塩化メチレン300mLと50%飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLとの間で分配した。この層を分離し、その有機層を飽和ブライン100mLで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下に溶媒を除去して、D-Trp-Lys (CBZ) -OtBu 2.50g (100%)を得た。

(c) 6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステル

無水塩化メチレン40mL及び無水テトラヒドロフラン80mL中のD-Trp-Lys (CBZ) -OtBu 5.23mg (1.00ミリモル)及びジイソプロピルエチルアミン1.29mg (1.00ミリモル)の溶液に、ジスクシミジルカーボネート2.56mg (1.0ミリモル)を添加した。2時間の攪拌後、出発材料をTLC

(9:1:0.2のクロロホルム:メタノール:トリエチルアミン)によって除去し、無水塩化メチレン5mL中のトシリピペラジン264mg(1.10ミリモル)を添加した。この反応物を15時間攪拌し、次いで塩化メチレン300mLを添加し、50%飽和クエン酸水溶液50mL部分で3回、飽和ブライン100mLで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下に溶媒を除去して粗製生成物858mgを得た。これを、溶離剤として2:1の酢酸エチル:ヘキサンを用いたフラッシュクロマトグラフィで処理して、純粹な中間体生成物である、6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステル500mg(70%)を得た(反応工程式1A、試薬2の反応を参照されたい)。

【0074】(d) 最終生成物

前記からの生成物1.100gの溶液を、炭素上10%パラジウム触媒110mgを用いてメタノール60mL中で50PSIで水素化した。2時間後、TLC(9:1のクロロホルム:メタノール)によれば反応が完結していないかったので、もう一度触媒110mg及びメタノール10mLを混合物に充填し、さらに2時間水素化を継続し、この時点で反応が完結した。触媒をろ別し、0.1N塩酸水溶液20mLまでを添加してpHを2.0にした。次いで、この溶液を凍結乾燥して、6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステル500mg(52%)を得た(反応工程式1A、生成物1の形成を参照されたい)。

¹H NMR(CD₃OD): δ 4.50(1H, t, J=7hz)、4.21(1H, m)、2.49(3H, s)、1.44(9H, m)。MS: M+1=655。他の置換されたピペラジンを、この順序の第三の工程において用いて追加の生成物を得ることができた。

【0075】

【実施例3】《6-アミノ-2-{2-[4-(ベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステル》塩化メチレン40mL中のD-Trp-Lys(CBZ)-OtBu80.0mg(0.164ミリモル)、ヒドロキシベンゾトリアゾール33.2mg(0.246ミリモル)及び4-ジメチルアミノピリジン60.0mg(0.492ミリモル)の溶液をそれぞれ10mLの4つの部分に分けた。一つの10mL部分に、ベンゼンスルホニルイソヘキサヒドロニコチン酸1

6.5mg(0.0615ミリモル)及び1,3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド18.0mg(0.0615ミリモル)を添加した。2時間攪拌した後、さらに塩化メチレン15mLを反応物に添加し、半飽和クエン酸溶液10mL部分で4回、50%飽和炭酸水素ナトリウム溶液10mLで2回、飽和ブライン10mLで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下に溶媒を除去した。次いで、この残さを塩化メチレン5mL中に溶解し、トリフルオロ酢酸250μlを攪拌しながら添加した。この反応をTLC(9:1のクロロホルム:メタノール)によって厳密に追跡した。2時間後、反応が完結したと判断し、溶媒を減圧下に迅速に除去した。この残さをジエチルエーテルでトリチュレート処理し、乾燥して、純粹な6-アミノ-2-{2-[4-(1-ベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩32mg(100%)を得た。

¹H NMR(CD₃OD): δ 4.68(1H, m)、4.22(1H, m)、1.45(9H, m)。MS: M+1=640。

【0076】

【実施例4】《6-アミノ-2-{2-[4-(1-ベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミノ)-カプロン酸・tert-ブチルエステル》塩化メチレン4mL及びテトラヒドロフラン4mL中のD-Trp-Lys(CBZ)-OtBu40.0mg(0.082ミリモル)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン15.8mg(0.123ミリモル)及びN,N-ジスクシミジルカーボネート21.0mg(0.082ミリモル)の溶液を室温で15時間攪拌した。この溶液をそれぞれ2.0mLの4つの部分に等しく分けた。その一つの2.0mL部分に、テトラヒドロフラン1.0mL中のベンゼンスルホニルピペラジン4.6mg(0.0205ミリモル)を添加した。24時間の攪拌後、さらに塩化メチレン10mLを反応物に添加し、0.1N塩酸溶液5mL部分で2回、飽和ブライン5mLで1回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下に溶媒を除去した。次いで、この残さを塩化メチレン2mL中に溶解し、トリフルオロ酢酸100μlを攪拌しながら添加した。この反応をTLC(9:1のクロロホルム:メタノール)によって厳密に追跡した。0.5時間後、反応が完結したと判断し、溶媒を減圧下に迅速に除去した。この残さをジエチルエーテルでトリチュレート処理し、乾燥して、純粹な6-アミノ-2-{2-[4-(1-ベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオニルアミ

ノ} 一カプロン酸・tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩11mg (71%)を得た。

¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.50 (1H, t, J = 7 Hz)、4.21 (1H, m)、1.44 (9H, m)。MS : M+1 = 641。

【0077】

【実施例5】《6-アミノ-2-[2-[(4-ベンゾイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドール-3-イル)プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル》

¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.62 (1H, t, J = 8 Hz)、4.25 (1H, m)、2.83 (2H, t, J = 7 Hz)、1.48 (9H, m)。MS : M+1 = 605。

【実施例6】《6-アミノ-2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(4-メチルベンゾイル)-ビペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニルアミノ)-ヘキサン酸・tert-ブチルエステル》

¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.62 (1H, t, J = 7 Hz)、4.25 (1H, m)、2.83 (2H, t, J = 7 Hz)、2.42 (3H, s)、1.48 (9H, m)。MS : M+1 = 619。

【0078】

【生物学的アッセイ】種々のタイプのソマトスタチナゴニストが当業者に周知であり、生理学的環境に応じてアゴニスト、アンタゴニスト、又はそのいずれかとして作用する本発明の化合物の能力は、当業者に公知のアッセイ及び/又は下記のアッセイから予想することができる。例えば、サイクリック-AMPの測定、成長ホルモンの放出、微小体物理学的測定法(microp hys iometry)での応答、細胞増殖又はタンパク質キナーゼ活性は、培養された下垂体細胞、細胞系又はソマトスタチナレセプターを発現する神経芽腫細胞のような他の細胞、及びトランスフェクトされた酵母細胞を含む組換えソマトスタチナレセプターでトランスフェクトされた細胞において測定することができる[Y. C. Patelら, Biochemical & Biophysical Research Communications, 198 (2), 605~612頁, 1994年; M. G. Cattaneoら, FEBS Letters, 397 (2~3), 164~168頁, 1996年; J. A. Koenigら, British Journal of Pharmacology, 120 (1), 45~51頁, 1997年; D. Djordjijevicら, Endocrinology, 139 (5), 2272~2277頁, 1998年; W. R. Baumbachら, Molecular Pharmacology, 54 (5), 864~73頁, 1998年]。

【0079】一般に、ソマトスタチナ又はそのアゴニストは阻害活性を示すので、刺激剤を最初に用いて【例えば、サイクリックAMPに対してホルスコリン (for skolin)】ソマトスタチナの阻害効果を観察する。アンタゴニストは、ソマトスタチナの阻害作用を反対方向に変える。式(I)で表される化合物、及びその薬剤学的に許容することができる塩、その溶媒化物又は水化物(本明細書中で以下、本発明の化合物という)のソマトスタチナアンタゴニストとしての作用する能力、及びその結果として病気の状態の治療におけるそれらの有効性を示す能力を、以下のアッセイにより示す。

【0080】

【実施例7】《ウシ("b")sst2結合アッセイ》本例は、ウシのsst2レセプターにおける薬剤学的に有用なソマトスタチナゴニスト及びアンタゴニストの結合アッセイを説明するものである。以下の詳細なプロトコルを参照するに、ニューロ(Neuro)2A細胞の培養方法及び競合的結合能(IC_{50})の測定方法は、以下の変更を伴うが、J. A. Koenigら, "Somatostatin receptors in Neuro2A neuroblastoma cells: operational characteristics" British Journal of Pharmacology, 120, 45~51頁, 1997年に記載の方法に類似していた。

【0081】結合アッセイは、サイトメガロウイルスプロモーターの下流に位置した、ウシsst2レセプターをコードするインサートを含有するプラスミド(PCI-bsst2)でニューロ(Neuro)2A細胞を一過的にトランスフェクトしてから72時間後に実施した。トランスフェクションの工程において6.5x10⁶個のニューロ2A細胞を、各組織培養フラスコ(表面積162cm²)に対し35mLの培地に添加した。翌日、製造業者の指示に従って、フュージーン(Fugene)6 [ベーリンガー・マンハイム(Boehringer Mannheim)、1814 443]を用いてトランスフェクションを行った。フュージーン6 (30μl/フラスコ)を8μgのPCI-bsst2プラスミドで平衡化し、ウシ胎児血清の不在下にニューロ2A細胞に添加した。3時間後、新鮮な血清含有培地を添加した。アッセイバッファは、50mMのHEPES、5mMのMgCl₂、1mg/mLのウシ血清アルブミン(BSA)、0.02mg/mLのバシトランシン、及び各10μMのアプロチニン、ロイペプチド(1europeptin)及びAEBSFを含むように変更した。トランスフェクトされたニューロ2A細胞は、トリプシン/EDTAの不在下に、氷冷アッセイバッファ(5.5mL/フラスコ)中で解離させ、細胞を55mLのウェーブ・ダウンス・ホモジナイザー(Wheaton Dounce homogenizer) (1

5~20ストローク) でホモジナイス処理した。膜調製物は-70°Cでアリコート中に保存した。競合的結合アッセイ及び遊離の放射能からの結合物の分離は、ポリエチレンイミン含浸ミリポア (Millipore) 96ウェル (Well) GF/Cフィルタープレーツ (Filter plates)、(MAFC NOB10) 中で行った。約20%の [¹²⁵I]-ソマトスタチン14トレーサー [アマーシャム (Amersham)、IM161] が結合した膜の量を用い、全てのウェルに15,000cpm/ウェル (約15nCi/ウェル) で添加した。ソマトスタチンは、各実験で、陽性の対照として、0.0042~1.667nMまでの7段階の濃度で含め、試験化合物は33nM~13.33μMまでの7段階の濃度で含めた。反応容量は300μlであり、インキュベーションは37°Cで1時間実施した。非特異的結合は、0.83μMのソマトスタチン14を用いて定義した。インキュベーションは、ガラスフィルタープレートボトムを介した減圧ろ過、それに続くBSAを引いたアッセイバッファ及びプロテアーゼ阻害剤による250μlの洗浄によって終了させた。次いで、プレートボトムをシールし、シンチレーション液体を添加し [ワラック・スーパーミックス (Wallac Supermix)、250μl/ウェル]、放射能を96ウェル・マイクロタイター・リキッド・シンチレーション・カウンターによって測定した。よって、好ましいプロトコルの詳細な記載は以下の通りである。

【0082】《緩衝液及び溶液》

洗浄緩衝液 (1リットル当たり) :

50mM-HEPES, 1Mストック 50mL (Gibco BRL #15630-080)

5mM-MgCl₂, 0.476g (Sigma M-8266)

[HCl又はKOHによってpHを7.4にする]

[ddH₂Oで1リットルにする]

0.2%ポリエチレンイミンろ紙予備湿润溶液 (1リットル当たり) :

4gポリエチレンイミン50%水溶液 (P-3143 Sigma)

[ddH₂Oで1リットルにする]

結合緩衝液 (1リットル当たり) :

50mM-HEPES, 1Mストック 50mL (Gibco BRL #15630-080)

5mM-MgCl₂, 0.476g (Sigma M-8266)

[HCl又はKOHによってpHを7.4にする]

ウシ血清アルブミン1g (A-7888 Sigma)

バシトラシン20mg (B-0125 Sigma)

10μM アプロチニン (A-4529 Sigma)

10μM ロイペプチド (L-8511 Sigma)

10μM AEBSF (Sigma A-8456)

[ddH₂Oで1リットルにする]

培養基 (500mL当たり) :

DMEM(10%ウシ胎児血清とペニシリン/ストレptomycinとを懸濁)

(500mL容器中に、FBS 55mL及びペニシリン/ストレptomycin 5.5mLをピペットで入れる)

【0083】《材料リスト》

1. MgCl₂ (Sigma M-8266)
2. 1M-HEPES (Gibco BRL cat# 15630-080)
3. バシトラシン (B-0125 Sigma)
4. アプロチニン (A-4529 Sigma)
5. ロイペプチド (L-8511 Sigma)
6. ウシ血清アルブミン (Sigma cat# A-7888)
7. ダルベッコPBS (Gibco BRL cat# 14040-141)
8. 細胞分離緩衝液 (Gibco BRL cat# 13150-016)
9. 50%ポリエチレンイミン (Sigma P-3143)
10. Neuro2A (ATCC, Manassas, VA, CCL#131) マウス神経芽細胞腫細胞系
11. トランジエントトランスフェクション用CMV-bsst2プラスミド [血清 ("b") st2コード領域を担持している]
12. Fugene6トランスフェクション試薬 (Boehringer Mannheim cat# 1814443)
13. タイタープレート振動器 (Lab Line Instruments Inc.)
14. Milliporeガラス繊維フィルタータイプC96ウェルプレート (MAFC NOB10)
15. Millipore真空プレート装置
16. Matrixポリプロピレン1mL 96ウェルプレート (8100-96)
17. 卓上遠心分離機w 50mLチューブホルダー
18. 氷
19. 50mL滅菌コニカルチューブ
20. Wallac放射性ベータプレート&ルミノメーターカウンター (Jet 1450 microbeta)
21. Wallacシンチレーション流体-オプティフェーズ (optiphase) 'Supermix' (1200-439)
22. Milliporeプレートシーラー (MATA 09600)
23. 162cm²ベント式組織培養プレート (Coastar #3151)
24. Amersham 125I SRIF-14

(Try-11) (Amersham #IM161)
 25. DMEM (Gibco BRL #11965-092)
 26. FBS Gemini Bio-products (Cat#100-107, lot#A1801N)
 27. ベニシリーン-ストレプトマイシン (Gibco BRL cat#15140-122)
 28. "Cold" SRIF-14 (Sigma S-1763)
 29. AEBSF (Sigma A-8456) 10
 30. ジメチルスルホキシド A. C. S. グレード (JT Baker cat#9224-01)

【0084】《bss t 2をコードするDNAを用いるプラスミドの調製》

(1) PCI-bss t 2プラスミドを担持している細胞の単独コロニーを、LB/amp 媒質 300mLに接種する。まる 24 時間放置して細胞を成長させ、続いて遠心分離によって細胞をペレットにした。Qiagen プラスミド精製プロトコル (Mega プロトコル) を使用する。プロトコルの最後に、70%エタノールで更に2回洗浄して、清浄なDNAを保証する。次に、そのDNA生成物を放置して風乾し、続いて分子生物学グレード 10mMトリス-HCl (pH=7.4) 1mL中に再懸濁する。分光高度計を用いてDNA濃度を定量する。収率が変化するであろうが、PCI-bss t 2プラスミドの濃度は、約 1 μg/μL でなければならぬ。約 0.3 μg/μL よりも低い濃度だと、続く、トランスフェクションプロトコルに干渉することがあり、その場合には、プラスミドを濃縮することが要求されるかもしれない。

【0085】《Neuro 2A細胞の調製及びbss t 2プラスミドのトランシエントトランスフェクション》

(1) 162 cm² ベント式組織フラスコ中で、DME M (Gibco BRL #11965-092)、10%FBS、及び 100 単位ベニシリングナトリウム、100 μg/mLストレプトマイシン硫酸 [ベニシリーン/ストレプトマイシン (Gibco-Brl #15140-122) = 培養緩衝液 500mL当たり 5.5mL] (5%CO₂, 37°C) 中で、集密的になるまで成長させる。

(2) 細胞を、37°Cのダルベッコ PBS (13mL) で1回洗浄する。

(3) 分離緩衝液 3mL (Gibco BRL cat #13150-016) を加えることによって細胞を収集し、そして 5%CO₂ 下、37°C (トリプシンを使用しない) で、5 分間インキュベートする。フラスコの側面を叩いてフラスコから細胞を分離させ、培養基 10mLを加え、そして滅菌した 50mL ポリプロピレンコニカルチューブ中にピペットで入れる。

(4) 室温で 5 分間遠心分離 (1000 rpm) して、

ペレット状細胞を得る。

(5) 媒質を除去し、そして細胞を培養基中に再び懸濁する。滴定して、単独細胞分離物に細胞を分離する。新たに 162 cm² ベント式組織フラスコ中に播種する [分割 (splitting) = 1:5 (162 cm² フラスコ 1 個当たり細胞約 6.5 × 10⁶ 個)]。

(6) 162 cm² ベント式組織フラスコ 1 個につき培養基 35mLを加える。

(7) 細胞がくついた状態で放置し、そして 5%CO₂ 下、37°Cで、一晩 (16~18 時間) 生長させる。細胞は、トランスフェクションにそのまま用いることができる (約 50% 集密)。

【0086】(8) 162 cm² フラスコ 1 個について、DMEM (FBSなし), penn/Strep 470 μLを、15mL滅菌ポリプロピレンコニカルチューブ中にピペットを用いて入れる。Fugene 6 トランスフェクション試薬 (Boehringer Mannheim cat# 1814443) 30 μLを、前記媒質に直接加え、そして放置して 5 分間釣り合わせる (媒質に直接加えるとは、チューブの内側面にピペットで入れないことである)。別の 15mL コニカル滅菌チューブの底に、PCI-bss t 2 プラスミド 8 μLを加えた (これは、20 μLを超えてはならない)。DMEM/Fugene 混合物 500 μL の全てを、DNA 上に直接ピペットで加え、そして室温で 15 分間釣り合わせた。前記試薬はDNAプラスミド分子を担持するリポソームを形成するであろう。約 50% 集密のNeuro 2A細胞を含む各 162 cm² ベント式組織フラスコの媒質に、混合物全体を直接加え、そして 5%CO₂ 下、37°Cで 3 時間インキュベートする (この段階で、前記媒質中の FBS は、トランスフェクションを妨害することがないであろう)。媒質を除去し、そして細胞に新鮮な培養基 35mLを加える。

(9) トランスフェクションから 72 時間後に、前記工程 (2) ~ (4) に記載のとおりに細胞を収集する。細胞から媒質を除去し、そして -80°C の冷凍機中に置くことによって、前記ポリプロピレンコニカルチューブ中で細胞を冷凍する。膜の大きなバッチを製造するのに充分な細胞 (約 80 フラスコ) を集める。

【0087】《bSST₂ レセプターを発現するNeuro 2A細胞の細胞膜の調製》 bSST₂ トランスフェクト Neuro 2A 細胞のフラスコ 1 個につき、氷冷した結合緩衝液 (調合法については、前記を参照されたい) 5.5mLを加えることによって、トランスフェクト細胞を再び懸濁する。細胞を攪拌させて、単独細胞懸濁液を生成する。55mL-Wheaton Dunnce 細胞組織ホモジナイザーを用いて、全細胞をホモジナイズ (15~20ストローク) し、そして組み合わせて大きなバッチ中に入れる。3mLアリコート (96 ウェルプレートに十分) で、そして -70°Cで冷凍し

て保存する。各ウェルに加える膜の正確な量を決定するために、膜の滴定を実施する必要がある。

【0088】《(¹²⁵I) ソマトスタチン (S R I F) の調製》A m e r s h a m¹²⁵I-S R I F (# I M 1 6 1) を、50 u C i 瓶中に提供する。各50 u C i 瓶を10 mL結合緩衝液中に希釈し、そして330 μ Lアリコートで、20°Cで貯蔵する。アッセイの直前に、結合緩衝液で各アリコートを11 mLに希釈する。これは、96ウェルプレートに十分である。

【0089】《M i l l i p o r e 96ウェルG F / C フィルタープレート調製》0. 20%ポリエチレンイミン/H₂O溶液100 μ Lを、96ウェルプレートの各ウェルにピペットで入れ、そして少なくとも2時間インキュベートする。次に、真空ろ過によって液体を除去し、そしてそのプレートを一晩乾燥させる。乾燥したプレートを、箱の中で、室温で期限を決めずに貯蔵した。

【0090】《N e u r o 2 A / b S S T₂膜の膜滴定》可能な限り膜のバッチを通常化するために、膜の滴定を実施する。新鮮な希釈S R I F-1 4 (1 2 5-1) 約15000 CPMを、全てのウェル中にピペットで入れる。膜を種々体積 (10, 20, 40, 及び80 μ L) で、ウェル (3カ所ずつ) に加えた。前記体積の

膜、及び1 μ Mの冷却S R I F-1 4を、ウェル (3カ所ずつ) に加えて、非特異的結合を確認する。更に、各容量の膜を、冷却S R I F-1 4 (0. 03 nM~5 nM) で滴定して、冷却S R I F-1 4に対するI C 50を得る。50 μ L = 6500~7000 CPMなので、特異的結合が約6500~7000 CPMとなり、そして冷却S R I Fに対するI C 50値が60 pM~500 pMとなる体積となるように、結合緩衝液で希釈し、適当にアリコート化 (96ウェルプレート1個につきチューブ1本) し、そして-70°Cで冷凍する。

【0091】《試験化合物及びソマトスタチン-1 4の調製》非放射性ソマトスタチン-1 4 (1 4アミノ酸残基形態である) を、S i g m a 社から購入する (S i g m a # S-1 7 6 3)。親液化したS R I F-1 4 (1 mg) をDMSO (500 μ L) 中に再懸濁し、次に、結合緩衝液で122 mLに希釈して、濃度が5 μ Mの冷却S R I F-1 4を得る。1 mLのアリコートを-20°Cで冷凍保存する。実験の日に、そのアリコートを解凍し、そして結合緩衝液で連続希釈して、以下の表1に記載の濃度にする。

【0092】

【表1】

希釈内容 (S R I F-1 4)					
o n c #	濃度 (nM)	目標濃度 (nM)	希釈率	s t 溶液の体積 (μ L)	干涉液の体積 (μ L)
	5 0 0 0	2 0	2 5 0	5	1 2 4 5
	2 0	1 0	2	5 0 0	5 0 0
	1 0	5	2	1 0 0	1 0 0
	5	2. 5	2	1 0 0	1 0 0
	2. 5	1. 2 5	2	1 0 0	1 0 0
	1. 2 5	0. 6 2 5	2	1 0 0	1 0 0
	0. 6 2 5	0. 1 2 5	5	5 0	2 0 0
	0. 1 2 5	0. 0 2 5	5	5 0	2 0 0

【0093】後出のとおりに、3回ずつ種々ウェルに加えるのに、10 nM、5 nM、2. 5 nM、1. 2 5 nM、0. 6 2 5 nM、0. 1 2 5 nM、及び0. 0 2 5 nMを用いる。種々化合物を100%DMSO中に再懸

濁して、濃度を5 mMとする。次に、それらを、以下の表2に記載のとおりに、結合緩衝液で希釈する。

【0094】

【表2】

希釈内容(化合物に対する)					
one #	濃度(μM)	目標濃度(μM)	希釈率	s t 溶液の体積(μL)	干渉液の体積(μL)
	5000	80	62.5	20.35	1251.525
	80	40	2	100	100
	40	20	2	100	100
	20	10	2	100	100
	10	5	2	100	100
	5	1	5	50	200
	1	0.2	5	50	200

【0095】後出のとおりに、3回ずつ種々ウェルに加えるのに、80 μM、40 μM、20 μM、10 μM、5 μM、及び0.2 μMを用いる。

【0096】《96ウェルb SST₂膜結合アッセイ》

96ウェルブロックの各ウェル中に、結合緩衝液100

μLをピペットで入れる。次に、化合物ストック50 μLを適当なウェルに3回ずつ入れる。以下の表3に記載の構成で、全ての化合物を3回ずつ試験した。

【0097】

【表3】

	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4
A	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12
B	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12
C	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12
D	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12
E	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12
F	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12
G	1, 2, 3	4, 5, 6	7, 8, 9	10, 11, 12

【0098】プレート2は、化合物5、6、7、及び8などを有することになる。冷却ソマトスタチンは、プレート1上で化合物1として滴定を実施し、そして冷却S R I F - 1 4の濃度は、以下のとおりである：

A 1, 2, 3 = 1.667 nM (最終濃度；添加濃度は10 nM)

B 1, 2, 3 = 0.833 nM

C 1, 2, 3 = 0.416 nM

D 1, 2, 3 = 0.208 nM

E 1, 2, 3 = 0.104 nM

F 1, 2, 3 = 0.0208 nM

G 1, 2, 3 = 0.0042 nM

【0099】全ての別の化合物は、以下の化合物濃度で試験する：

A n, n, n = 13, 333 nM (最終濃度；添加濃度は80 nM)

B n, n, n = 6, 666 nM

C n, n, n = 3, 333 nM

D n, n, n = 1, 666 nM

E n, n, n = 833.3 nM

F n, n, n = 166.6 nM

G n, n, n = 33 nM

【0100】対照を、各プレートの「H」列上に、4つずつ設定する。H 1, 2, 3, 4は、常に、ウェルに入れられるCPMの合計を提供する。H 5, 6, 7, 8は、結合している膜の合計(冷却S R I F - 1 4なし)を提供する。H 9, 10, 11, 12は、非特異的結合

(各ウェルに、5 μM冷却S R I F 50 μLを添加)を提供する。全てのプレートにおいて、以下のb SST₂膜溶液50 μLを、H 1, 2, 3, 4を除く各ウェルに加える。全てのプレートにおいて、放射能標識¹²⁵Iソマトスタチン追跡剤溶液100 μLを、H 1, 2, 3, 4を除く各ウェルに加える。

30 【0101】次に、96ウェルブロックを、プレート封止テープで封止し、攪拌させ、そして37°Cのインキュベーター中のタイタープレート振動器(Lab Line Instruments Inc.) (セッティング3)上に置く。1時間放置して、結合反応を進行させる。次に、そのプレートを前記振動器から取り外し、攪拌させ、そしてプレート封止テープを取り除く(そして、¹²⁵I廃液中に置く)。次に、前記96ウェルブロ

ック中の各ウェルから体積250 μLを、前記96ウェルフィルタープレート上の相補的なウェルに移す。いざ

れのプレートも、試験される化合物の番号が識別できるように、適当に標識する。次に、Millipore真空装置を用いて、前記フィルタープレートを底から吸引して、前記ろ紙を通して全ての液体を流す。次に、洗浄緩衝液50 μLを各ウェルに加え、そしてそしてそのプレートに真空を適用して、真空ろ過によって各ウェルを完全に空にする。次に、前記プレートの底をナプキンで拭って、全ての残りの液体を除去する。放射能標識S R I F - 1 4(100 μL)を、ウェル(すなわち、全てのプレート上のH 1, 2, 3, 4)(これらが、合計CPMウェルである)中にピペットで入れる。これらと同

じウェルに、Wallac 'Supermix' シンチレーション流体 200 μ L を加える。全ての別のウェルに、Wallac 'Supermix' シンチレーション流体 250 μ L を加える。プレートの底及び上部の両方をプレート封止テープで封止し、そして Wallac カセット (1450-105) 中に置く。Wallac プログラム (SST, フィルターメート) を用いて各プレートを読む。未加工の CPM を評価用 Data fast プログラム中にダウンロードし、各化合物濃度に対して結合%を計算し、こうして各化合物に対する適当な IC₅₀ 値を得る。結合% = [CPM - CPM (非特異的結合)] / 膜結合 CPM の合計 \times 100 次に、各化合物及びその IC₅₀ 値を、SAR 分析用データベースに報告する。

【0102】

【実施例8】《ソマトスタチンレセプターアンタゴニストに対するラット下垂体アッセイ》このアッセイは、ソマトスタチンレセプターにおいて直接的に相互作用するソマトスタチンのアゴニストの活性を定量することを意図する。前記アッセイは、ソマトスタチンの阻害効果を変化させることによって成長ホルモンの分泌を増加させる薬剤の発見を促進する。前記のように、ソマトスタチン (SRIF とも略称する) は、アデニルシクラーゼに消極的に結合する親和性の高い膜結合 (及び G-タンパク質) レセプターに結合することによって下垂体前葉中の GH 分泌を阻害し、それによって、例えば細胞質流体からの GH の分泌/放出を促進するであろうと言うこと以外は、細胞内の cAMP レベルを減少させる。バソアクティブインテスティナルペプチド (VIP) は、いくつかの内性ペプチドの 1 種であり、G-タンパク質依存信号伝達経路に連結する親和性の高い膜結合レセプターに結合することによって GH 分泌を刺激する。VIP は、アデニル酸シクラーゼを活性化させ、そして細胞内 cAMP レベルの増加をもたらす。これらのペプチドは、生理学的条件下における GH 分泌の整合的調節に関係することがあり、そして cAMP を通じて媒介されることもある。前記スクリーンにおいて使用する細胞系は、通常の下垂体細胞に考えられるように、VIP 及び SRIF、並びに多くの別の調節ホルモンに応じて GH を合成及び分泌する、下垂体クローニング細胞である。前記スクリーンは、VIP によって生じる細胞内 cAMP レベルの上昇を SRIF が阻害することを逆転させる試験薬剤の能力を定量することを意図する。この手順では、最小のサンプルサイズが約 1 mg であることに注意されたい。

【0103】具体的には、下垂体細胞系 GH, C₁ の内容物であるサイクリック AMP (cAMP) を用いて、ソマトスタチンアゴニストを、アンタゴニストと区別した。この方法は、L.J. Dorflinger ら ("Somatostatin inhibits vasoactive intestinal peptide-stimulated cyclic adenosine monophosphate accumulation in GH pitu-

itary cells", Endocrinology, 113, pp. 1541-50, 1983) に記載の方法と同様であり、以下の変更を加えた。GH, C₁ 細胞懸濁液 (1 ~ 2 \times 10⁶ 細胞/mL) のアリコート (50 μ L) を、Adenyllyl Cyclase Activation Flash Plate (商標) アッセイプレート (NEN (商標) ライフサイエンスプロダクツ社から入手; カタログ SMP004A) 中の各試験化合物の溶液 (50 μ L) に加えた。推定されるソマトスタチンアゴニスト又はアンタゴニストを、100, 1, 及び 0.1 μ M の濃度で、100 nM バソアクティブインテスティナルペプチド (VIP; Sigma V3628) 及び 10 nM ソマトスタチン-14 (細胞培養試験したもの; Sigma S1763) の存在下で、典型的に試験した。cAMPに対する抗体で被覆され、そして前記プラスチックに不可欠なシンチラントを含有する前記 Flash Plate (商標) を、細胞調製物全体の cAMP 含有量を評価するために必要な全ての試薬 (刺激緩衝液、検出緩衝液、cAMP 標準、及び [³²P] - cAMP トレーサーを含む) を有するキットの一部として供給する。これにより、インシトウで溶解した細胞中の cAMP 含有量の均質なイムノラジオメトリックアッセイを実施し、続いて試験化合物で前記細胞をインキュベーションする便利な方法が得られた。製造者の指示に従って、cAMP 濃度 10 ~ 1000 nM の標準と比較することによって、GH, C₁ 細胞中の cAMP 含有量を決定した。このアッセイにおいて、VIP は、GH, C₁ 細胞中の cAMP 含有量を増加させ、そしてソマトスタチンは、部分的阻害を起こした。ソマトスタチンアンタゴニストとして作用する試験化合物を、VIP 及びソマトスタチンを含有するが試験化合物を含まない対照ウェルと比べて cAMP 含有量を増加させるそれらの傾向によって検出した。逆に、ソマトスタチンアゴニストは、cAMP 含有量を減少させた。従って、好ましいプロトコルの詳細な説明は、以下のとおりである。

【0104】《材料及び方法》

(a) ダルベッコのリン酸緩衝塩水 (Gibco BRL #14040-141; PBS), 0.1% (w/v) BSA (Boehringer Mannheim #100-351) を含む (pH 7.4);

(b) F-10 培地 (Gibco BRL #11550-043), 2.5% ウシ胎児血清 (熱不活化; Gemini Bio Products #100-107)、ウマ血清 (熱不活化; Gibco BRL #26050-088)、ペニシリン及びストレプトマイシン (100 単位/mL; 100 μ g/mL; Gibco BRL #15140-122);

(c) 細胞分離溶液 (Sigma #C5789); 及び

(d) Adenyllyl Cyclase Activation Flash Plate Assay (NE

N# SMP 004 A) 、アデニル酸シクラーゼ刺激後の細胞調製物全体中のcAMP cAMPレベルを評価するために必要な全ての試薬を含むコンパニオンキット：

- A. 刺激緩衝液
- B. 検出緩衝液
- C. cAMP 標準
- D. フラッシュプレート
- E. [¹²⁵I] - cAMP トレーサー；

ペプチド：ソマトスタチニン-14 [細胞培養試験したものの (Sigma # S1763) , 脱イオン水中の 1 mM 水溶液を調製, アリコートを -20°C で貯蔵] ; パソアクティブインテスティナルペプチド (VIP; Sigma # V3628) : PBS/BSA 中 200 μM ストック溶液を調製 (-20°C で貯蔵) , PBS/BSA 中 200 nM 実験用溶液を調製；

化合物希釈物 (レセプターアンタゴニストに対する試験に最適化) : PBS/BSA 中の 20 nM-SRIF 及び 20 nM-VIP を調製。

【0105】《cAMP 標準》脱イオン水 (2 mL) で cAMP 標準 (5 nmol/mL; 250 pmol/50 μL; 4°C で 3 週間より短い期間貯蔵) を戻し; そして刺激緩衝液で前記ストック溶液を適切に希釈することによって、1000、500、250、100、50、25、及び 10 pmol/mL 溶液を調製する。

【0106】《検出混合物》 2 uCi (測定日) の cAMP - [¹²⁵I] トレーサーを、各フラッシュプレートに対する検出緩衝液 1 mL に加える。測定日より後に前記トレーサーを使用する場合には、放射性崩壊に関して評価するために添加するトレーサーの体積を調整する。

【0107】《装置》

タイターブレート振動器; Lab Line Instruments

マイクロプレートシンチレーション計数計; Wallac microbeta, model 1450

【0108】《手順》

(A) 細胞調製

付着した GH₄C₁ 細胞を、175 mL フラスコ中で、約 75% 集密に成長させる。細胞を PBS で洗浄し、そして細胞分離溶液 (前出) 2.5 mL を用いて収集する。細胞を刺激緩衝液中に再懸濁し、そして血球計数器を用いて手動で数えることによって、細胞の数を決定する。その細胞懸濁液を刺激緩衝液 (前出) で希釈することによって、細胞濃度を 1~2 × 10⁶ 細胞/mL に調整する。

(B) 試験化合物の調製

化合物を適切の体積の 100% DMSO 中に溶解して、保存濃度である 10 mM (4°C の貯蔵溶液) に調製する。典型的には、化合物を、10、1、及び 0.1 μM で最初に評価する。これらの濃度を得るために、化合物

10

20

30

40

50

希釈物において 2 倍濃度液 (すなわち、20、2、及び 0.2 μM) を調製する。

【0109】(C) アッセイ手順

(1) cAMP 標準曲線

PBS/BSA 50 μL を、フラッシュプレートの連続する 16 個のウェルに移す。これらと同じウェルに、1000、500、250、100、50、25、及び 0 pmol/mL、並びに 5 nmol/mL の cAMP 溶液 50 μL を 2 回ずつ移す。

(2) 以下の対照を含む: PBS/BSA 緩衝液 50 μL を 3 回ずつ移して、無刺激 cAMP 希釈対照を調製する; 200 nM-VIP 50 μL を移して、最大被刺激 cAMP 希釈対照を調製する; 及び化合物希釈物 50 μL を移して、部分的 SRIF-阻害 cAMP 希釈対照を調製する。

(3) フラッシュプレート中のウェルに、各試験溶液 50 μL を 3 回ずつ移す。

(4) 前記フラッシュプレートの cAMP 標準を含むウェルを除く各ウェルに細胞懸濁液 50 μL を添加することによって、アッセイを開始する。前記フラッシュプレートを被覆し、そして回転プラットフォーム (200 rpm) 上で攪拌しながら、37°C で 20 分間インキュベートする。

(5) インキュベーターからフラッシュプレートを取り出し、そして全てのウェルに検出緩衝液 100 μL を加える。

(6) 前記フラッシュプレート上にプレートカバーを置き、そして室温で 16~24 時間インキュベートする。

(7) インキュベーション後に、マイクロプレートシンチレーション計数計中で ¹²⁵I を計数する。

【0110】

【実施例 9】《12 kg のブタ内の GH 放出におけるソマトスタチニンアンタゴニストの効果》この実験は、ソマトスタチニンアンタゴニスト投与から 10 分以内に、小型ブタ内で GH 濃度が増加し、次に、投与後の 40 分以内に治療前のレベルに戻ることを示す。以下のプロトコルは、内因性ブタ GH (又は、pST:ブタソマトスタチニン) の放出における、種々の投与量のソマトスタチニンアンタゴニストの効果を記載する。去勢ブタ (去勢した雄ブタ) 内の血しょう GH 濃度における化合物の効果を評価するのに用いる方法は、M. J. Estienneら, "Methyl-D, L-aspartate-induced growth hormone secretion in barrows: possible mechanisms of action", Journal of Animal Science, 74, pp. 597-602, 1996 に報告されている方法と同様の方法であり、以下の変更を加えたものであった。体重約 12 kg の雄の去勢ブタ 40 匹を、36 平方フィートの囲い 1 個につき 10 匹ずつ (実験 1 回につき囲い 4 つ) で、飼料 (P-S-9ブタ・スター・ダイエット) 及び水に自由に到達できる状態で、2 日間馴化した。均一性を増すために、最小若しくは最大である

こと又は健康に関する理由に基づいて、各囲い毎に2匹を除去して、群の大きさを8匹／治療にした。各囲い中の同数のブタに、4種の治療の中の1種（すなわち、試験化合物投与量3種又は希釈剤のみの内の一つ）の治療を無作為に受けさせた。頸静脈静脈穿刺を介して、ヘパリン処理した排気済みの7mLチューブ中に最初の血液サンプルを収集した約1分後に、ブタ1頭につき滅菌塩水約1mLに希釈した化合物を、筋肉内注射によって後ろ足（腿の裏側）に投与した。同様に、10分間隔で、試験化合物又は希釈剤の注射から40分後まで血液サンプルを収集した。遠心分離によって血しょうを分離し、そして-20℃で冷凍した。

【0111】従って、好ましいプロトコルの詳細な説明は以下のとおりである。

《実験動物》

治療	1分前採血後の筋肉内注射	ブタ
T 1	ベヒクル注射対照	8
T 2	2.5mg/kg	8
T 3	0.25mg/kg	8
T 4	0.025mg/kg	8

【0114】《手順》第1日目に、馴化用に去勢ブタを囲いに入れ、耳タグを付け、そして体重を記録した。1日1回全般的な健康状態を観察することになる。それぞの囲いの中の動物2匹を除外する。除外基準は、健康状態の悪化が観察されること、又は体重が最大若しくは最小であることを含む。各囲い中の同数が、それぞれの治療を受けることを制限として、ブタに、任意に治療を割り当てる。試験化合物を、前記動物内で標的濃度を達成するために適した濃度に（合理的なデリバリーボリュームとなるように）滅菌塩水で希釈する。注射体積（T2～T4）は、試験化合物（動物T2～T4に対する）又は希釈剤（動物T1に対する）の適当な投与量を提供するために変化することになり、そして1分前（-1分の時点）の血液サンプル収集の直後に、1mL注射筒に取り付けた長さ1インチの20ゲージ針によって投与されることになる。T1に注射する希釈剤の体積は、約1m

《行動予定》

日	時間(分)	行動
-2		動物到着、耳タグ付け、体重記録
0	-1	血液サンプル収集、化合物又は希釈剤を筋肉内(後ろ足)投与
0	10	血液サンプル収集
0	20	血液サンプル収集
0	30	血液サンプル収集
0	40	血液サンプル収集

【0118】

【実施例10】《結晶中のGHレベルを決定するためのRIA手順》本アッセイは、血しょうサンプル中のGH（例えば、ブタGH又はイヌGH）のレベルを決定するに使用する。血しょうサンプル中のブタGHを決定するために使用した二重の抗体ラジオイムノアッセイ（R

- a. 系統／株：雑種ブタ
- b. 初期体重：約12kg
- c. 性別：去勢雄
- d. 起源：Swindford/Frantz Farm, Hillsdale, インディアナ州
- e. 固体の区別：耳タグ

【0112】《管理》

- a. 給飼及び給水方法：自由
- b. 収容条件：サーモスタッフで制御した暖房
- c. 飼料：PS-9, ブタ・スター・ダイエット
- d. 囲い：36平方フィートの囲いそれぞれに、ブタ10匹

【0113】《試験材料》

【表4】

Lになろう。注射部位は、後ろ足（腿の裏側）になろう。

【0115】試験化合物又は希釈剤の注射に関して-1、10、20、30、及び40分の時点で、ヘパリン処理した排気済みの7mLチューブを用いて血液サンプルを収集する。遠心分離によって血しょうを分離して、そして冷凍（-20℃）する。競合的ラジオイムノアッセイによって、pSTの濃度を決定する。

【0116】《観察／計測》

- (1) 毎日の観察記録；
- (2) 2日前の体重；
- (3) 投与量の記録；
- (4) 血液サンプル収集記録（収集時に観察された詳細な健康状態、及び実験室アッセイ結果を含む）

【0117】

IA）は、Y.N.Sinhaら，“Studies of GH secretion in mice by a homologous radioimmunoassay for mouse GH”，Endocrinology, 91, pp. 784-92, 1972に記載の方法、及びF.Cocolaら，“A rapid radioimmunoassay method of growth hormone in dog plasma”，Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 15

1, pp. 140-14, 1976に記載の方法と同様の方法である。変更は、以下のとおりである。トレーサーとして生 (native) のブタGH (pGH) を放射性ヨウ素化し、標準としてイヌGH (cGH; AFP-1983B; イヌGH及びブタGHのアミノ酸配列は同じである) を使用し、そして第一抗体 (サル抗-cGH; AFP-21452) を、A. F. Parlow (Harbor U CLA Medical center) によって供給した。あるいは、Biogenesisの組換えブタGHを、トレーサーとして、放射性ヨウ素化に用いた。放射性ヨウ素化は、Biomedical Technologies Inc. Stoughton, MAによって実施された。第一抗体 (最終希釈=1:50,000又は1:100,000)、健常サル血清 (ICN 55988; 最終希釈=1:1,000)、及び血しょうサンプル又は標準 (cGH/チューブ=0.08~2.5ng) を混合し、そして周囲温度で2時間インキュベートし、次に、トレーサー (10,000cpm/チューブ) を加え、そして合計体積500μLで、周囲温度で更に20時間インキュベーションを続けた。第二抗体 (ヤギ抗-サルIgG ICN 55418; 最終希釈=1:160) 及びポリエチレングリコール8,000 (最終濃度4.4mg/mL) を加え、そして最終体積1.6mLで混合した。チューブを、振盪しながら4°Cで2時間インキュベートし、次に、それらを遠心分離し、上清を捨て、そしてペレットのガンマ放射を決定した。

【0119】従って、好ましいプロトコルの詳細な説明は以下のとおりである。

《材料》

リン酸ナトリウム (一塩基性)

リン酸ナトリウム (二塩基性)

脱イオン (DI) 水

テトラナトリウムエチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA-Na₄)

ウシ血清アルブミン (BSA)

塩化ナトリウム (NaCl)

健常サル血清 (NMS) : ICN #55988 (1瓶=血清2mL)

ポリエチレングリコール (分子量8,000) (PEG) : Sigma #P2263

イヌ成長ホルモンに対する抗血清 (サル) (1°Ab), Dr. A. F. Parlow, Harbor U CLA Medical center から贈呈 (#AFP-21452)

ヤギ抗-サルIgG (2°Ab) ; ICN #55418
ヨウ化用pGH: Dr. A. F. Parlow又はBiogenesis (BTIにおけるRon Forandによってヨウ素化を実施)

ヨウ化用cGH: Dr. A. F. Parlow (Ron 50

10

20

30

40

For andによってヨウ素化, BTI)

参照標準cGH: Dr. A. F. Parlow # AFP-1983B

【0120】《溶液調製》

(1) 0.5Mリン酸ナトリウム (pH 7.4) : 0.5M一塩基性溶液1リットルを製造する (水1L中に一塩基性リン酸ナトリウム68.99g)。0.5M二塩基性溶液1リットルを製造する (水1L中に二塩基性リン酸ナトリウム70.98g)。pH7.4となるまで、前記二塩基性溶液に前記一塩基性溶液を加える。室温で貯蔵する。

(2) 0.5M-EDTA (pH 7.5)

EDTA-Na₄ 113gを脱イオン水500mL中に溶解する。搅拌して溶解させる。酢酸でpHを7.5に調整する。冷却する。

(3) RIA緩衝液: 0.5%BSA; 0.1Mリン酸ナトリウム (pH 7.4); 0.1M-NaCl; 25mM-EDTA-Na₄; pH 7.5

1リットルフラスコ中のBSA 5g、0.5Mリン酸ナトリウム200mL (pH 7.4)、NaCl 15.84g、及び0.5M-EDTA 50mLに脱イオン水を加えて1リットルにする。室温で貯蔵する。

(4) NMS (0.5%)

1瓶のNMSにRIA緩衝液2mLを加える。更にRIA緩衝液398mLを加えることによって、前記NMS溶液を最終濃度0.5%に希釈する。40mLアリコートで-70°Cで貯蔵する。

(5) 7%PEG (分子量: 8,000)

0.05Mリン酸ナトリウム (pH 7.0) 1000mL (0.5Mリン酸ナトリウム100mL+水900mL) に、PEG 70gを溶解する。

(6) 1°抗体

ストック#1 (1:100) : オリジナルの瓶に脱イオン水0.8mLを加える。50μLのアリコートで、-70°Cで冷凍する。

ストック#2 (1:500) : ストック#1のチューブの1つを、RIA緩衝液 (200μLを加える) で1:5に希釈する。

全ての1°Abの新規ロットで、阻害%に基づいて、ストック#2の最終希釈 (1°Ab) を決定する (通常、ストック#2を更に1:100~1:200希釈する)。

(7) 2°抗体

1瓶の含有量をRIA緩衝液で2mLにする。RIA緩衝液で1:10に希釈する (合計体積20mL)。-70°Cで貯蔵し、後に再形成する。

【0121】《RIA手順》

《第1日目》

(1) 標識チューブ (標準で3個ずつ、サンプルで2個ずつ)

1~4: 合計計算用

5~9: 非特異的結合用

10~12: 対照(空白)用

13~15: 標準1 (0.08ng/チューブ)

16~18: 標準2 (0.16ng/チューブ)

19~21: 標準3 (0.32ng/チューブ)

22~24: 標準4 (0.64ng/チューブ)

25~27: 標準5 (1.25ng/チューブ)

28~30: 標準6 (2.5ng/チューブ)

31以上: サンプル(2個ずつ)及び対照血しょう(L 10
amp; reからのプール血しょう)

サンプルについて計算した濃度が、ng/チューブとして最初に報告されている。数値は、ng/mL濃度に対して10倍して、そしてこの形式(チューブ1本当たりのサンプル体積100μLに基づく)で報告する。

【0122】(2) 標準調製

(A) 1瓶のcGH標準(5μg)(Parlow)を水1mL中に溶解する。

(B) 200μLアリコートで、-70℃で貯蔵する。

(C) 200μLアリコート1個を取り出し、そして20μLアリコート(-70℃)に分ける。標準調製に20μLアリコート1個を使用する。

標準6: RIA緩衝液990μL中cGH標準10μL(5μg/mL)

標準5: 標準6(500μL)+RIA緩衝液500μL

標準4: 標準5(500μL)+RIA緩衝液500μL

標準3: 標準4(500μL)+RIA緩衝液500μL

標準2: 標準3(500μL)+RIA緩衝液500μL

標準1: 標準2(500μL)+RIA緩衝液500μL

(3) 解凍NMS(1°Ab及びサンプル)

(4) RIA緩衝液を以下の量で加える:

チューブ5~12: 300μL

チューブ13~30: 250μL

チューブ31~?: 200μL

(5) 相当するチューブに標準溶液50μLを添加する。相当するチューブにサンプル100μLを添加する。

(6) チューブ5~9にNMS100μLを添加する。

(7) チューブを搅拌させる。

(8) 1°イヌ抗体(ストック#2の最終希釈物)100μLを、チューブ10並びにそれ以降のチューブに加える(希釈は、NMSで実施する)。

(9) 室温で2時間振盪する。

(10) トレーサーの調製: 1:50希釈の出発トレー
サーを製造する。トレーサーの全ての新規ロットについ

て1:50希釈を滴定して、何μLの1:50溶液(~10,000cpm)を提供するかを決定する。次に、その量の1:50を、チューブ毎に使用する。チューブ毎に選択した1:50体積を、RIA緩衝液で合計100μL(チューブ当たり)にすることによって作業溶液を調製する。すなわち、1:50は、出発トレーサー64μL+RIA緩衝液3136μL(混合物)であり; 作業溶液は、1:50溶液3120μL+RIA緩衝液48880μL(混合物)である。

(11) 前記チューブ全てに作業溶液100μLを加える。ブタサンプルに対してブタトレーサーを使用する。イヌサンプルに対してイヌトレーサーを使用する。

(12) チューブを搅拌させる。

(13) 室温で20時間チューブを振盪する。

【0123】(第2日目)

(14) チューブ5及びそれ以降のチューブに、2°Ab 100μLを加える。

(15) チューブ5及びそれ以降のチューブに、PEG溶液1mLを加える。

(16) チューブを搅拌させる。

(17) 4℃で2時間振盪する。

(18) チューブ1~4を取り出し、そして残りのチューブを遠心分離(3000rpm, 4℃, 30分間)する。

(19) 上清を捨てる。紙タオルが並んでいる容器中で5~10分間チューブを逆さにして排水する。

(20) チューブ1~4を元に戻す。

(21) 3分間数え、対数一対数によって曲線を作成する。数値はng/チューブであり、そしてそれをng/mL濃度に10倍する。

【0124】また、本発明の別の態様は以下のとおりである。

[1] 請求項15に記載の医薬組成物を有効量で投与することを含む、哺乳動物における成長ホルモン分泌の増加方法。

[2] 請求項16に記載の医薬組成物を有効量で投与することを含む、哺乳動物におけるガストリン又はグルカゴン分泌の増加方法。

[3] 請求項17に記載の前記医薬組成物を有効量で投与することを含む、哺乳動物における成長ホルモン分泌のソマトスタチン誘発ダウンレギュレーションの減少方法。

【0125】[4] 請求項21に記載の医薬組成物を有効量で投与することを含む、(a) (1) 成長ホルモンをコードするヌクレオチド配列の発現、(2) 得られるmRNAのプロセシング、又は(3) GH若しくはその前駆体ポリペプチドの転写若しくは細胞内プロセシング、及びパッケージングにおける欠損; あるいは(b) 活性が不十分な成長ホルモンポリペプチドをコードする成長ホルモン遺伝子の対立遺伝子; を有し、成長ホルモ

ンの持続した分泌の促進が必要な哺乳動物における成長ホルモンの持続した分泌の促進方法。

【5】不十分な成長ホルモン分泌の症状1以上に対するヒトの治疗方法であって、前記症状が、脆弱さ、低血糖症、しわのよった肌、遅延した骨格成長、低下した免疫機能、及び低下した臓器機能から選択した症状であり、請求項18に記載の医薬組成物を有効量で投与することを含む、前記治疗方法。

【0126】【6】請求項15に記載の医薬組成物を有効量で投与することを含む、ヒト以外の哺乳動物の生長 10

及び能力増進用の前記哺乳動物の治疗方法。

【7】請求項19に記載の医薬組成物を有効量で投与することを含む、哺乳動物における成長ホルモン分泌の増加方法。

【8】請求項15に記載の医薬組成物及び成長ホルモン放出ペプチド(GH-RP)又は成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)を含む更なる医薬組成物を有効量で投与することを含む、哺乳動物における成長ホルモン分泌の増加方法。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷ 識別記号

A 6 1 P	5/06	
	5/48	
	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 K	5/078	

F I テーマコード(参考)

A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 K	5/078	
A 6 1 K	37/02	
	37/36	

(72)発明者 ブリジット マッカーシー コール
 アメリカ合衆国 06340 コネチカット州
 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
 (番地なし) ファイザー・セントラル・リサーチ内

(72)発明者 アンソニー ポール リケツ
 アメリカ合衆国 06340 コネチカット州
 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
 (番地なし) ファイザー・セントラル・リサーチ内